



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0127992
(43) 공개일자 2024년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7022555
(22) 출원일자(국제) 2022년12월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/081076
(87) 국제공개번호 WO 2023/107994
국제공개일자 2023년06월15일
(30) 우선권주장
63/287,394 2021년12월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
인사이트 코퍼레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프
1801
(72) 발명자
메이스 패트릭
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프
1801
나스트리 호라시오 지.
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프
1801
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

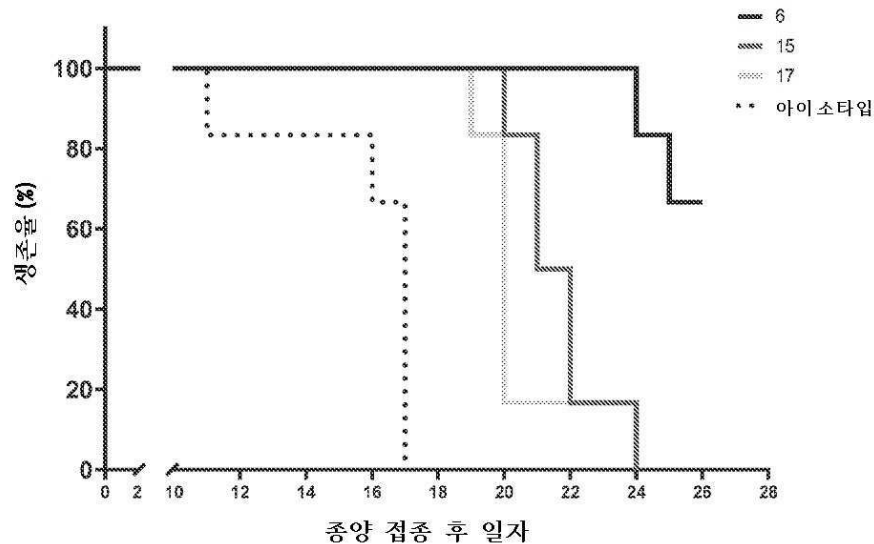
전체 청구항 수 : 총 101 항

(54) 발명의 명칭 항-돌연변이 칼레티쿨린(CALR) 항체 및 이의 용도

(57) 요약

항-mutant 칼레티쿨린(mutCALR) 항체가 개시되어 있다. 관련 핵산, 벡터, 세포, 키트 및 약제학적 조성물이 또한 개시되어 있다. 항-mutCALR 항체로 골수증식성 신생물을 치료하거나 진단하는 방법이 또한 개시되어 있다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
G01N 33/57496 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

부온판 레베카 에이.

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

레이스 에디마라 에스.

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

스튜어트 손 엠.

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

저우 징

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

텔러 마르크 시.

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

레이 상-팅

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

맥쿼터 레슬리 브룩 에플링

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

자오 융홍

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

세릭 함자

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

와스 브리트니 멜리사

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
 1801

(30) 우선권주장

63/288,479 2021년12월10일 미국(US)

63/421,052 2022년10월31일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 돌연변이 칼레티큘린(calreticulin)(CALR)에 결합하는 항체로서,

상기 항체는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되,

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5$ 를 포함하고, X_1 은 S, E 또는 D이고; X_2 는 Y, L 또는 S이고; X_3 은 A, S 또는 F이고; X_4 는 I 또는 M이고; 그리고 X_5 는 S, Q 또는 H이고;

상기 VH CDR2는 아미노산 서열 $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (서열번호 97)를 포함하되, X_6 은 L 또는 G이고; X_7 은 V, F 또는 I이고; X_8 은 D 또는 I이고; X_9 는 E, D 또는 I이고; X_{10} 은 D, G, F, A, S 또는 E이고; X_{11} 은 G 또는 A이고; X_{12} 는 E 또는 T이고; X_{13} 은 T 또는 A이고; X_{14} 는 I, M 또는 N이고; X_{15} 는 E 또는 Q이고; X_{16} 은 K 또는 R 이고; X_{17} 은 F 또는 L이고; 그리고 X_{18} 은 R 또는 Q이고;

상기 VH CDR3은 아미노산 서열 $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (서열번호 98)을 포함하되, X_{19} 는 P, E이거나 존재하지 않고; X_{20} 은 G, E이거나 존재하지 않고; X_{21} 은 G, W, S이거나 존재하지 않고; X_{22} 는 I, D, S, P이거나 존재하지 않고; X_{23} 은 S, L, I, T, G이거나 존재하지 않고; X_{24} 는 P, T, Q, I, D, R이거나 존재하지 않고; X_{25} 는 G, D이거나 존재하지 않고; X_{26} 은 E, Y, P, L, D 또는 S이고; X_{27} 은 E, D, A 또는 G이고; X_{28} 은 S, F, A, E, Y 또는 W이고; X_{29} 는 Y 또는 F이고; X_{30} 은 G, D 또는 W이고; X_{31} 은 P, Y, I 또는 H이고; X_{32} 는 Y이거나 존재하지 않고; X_{33} 은 Y이거나 존재하지 않고; X_{34} 는 Y이거나 존재하지 않고; X_{35} 는 G이거나 존재하지 않고; X_{36} 은 M이거나 존재하지 않고; X_{37} 은 D이거나 존재하지 않고; X_{38} 은 V이거나 존재하지 않고;

상기 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 VL CDR1은 아미노산 서열 $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (서열번호 99)를 포함하되, X_{39} 는 T, A이거나 존재하지 않고; X_{40} 은 G이거나 존재하지 않고; X_{41} 은 Q, G, V, T 또는 S이고; X_{42} 는 A, G, S 또는 N이고; X_{43} 은 S, N, D, T 또는 Y이고; X_{44} 는 Q, Y, N, D, S 또는 K이고; X_{45} 는 D, I, F, V, S 또는 T이고; X_{46} 은 N이거나 존재하지 않고; X_{47} 은 I이거나 존재하지 않고; X_{48} 은 I, G 또는 R이고; X_{49} 는 S, G, A, D, I, R 또는 T이고; X_{50} 은 Y이거나 존재하지 않고; X_{51} 은 N, K, I 또는 E이고; X_{52} 는 Y, S, N, D, H, F, R 또는 G이고; X_{53} 은 L 또는 V 이고; 그리고 X_{54} 는 N, H, S, D 또는 F이고;

상기 VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$ 을 포함하되, X_{55} 는 T, D, E, Q 또는 R이고; X_{56} 은 A, D, V 또는 N이고; X_{57} 은 S, G, N 또는 R이고; X_{58} 은 I, N, D 또는 K이고; X_{59} 는 L, R 또는 W이고; X_{60} 은 E 또는 P이고; 그리고 X_{61} 은 S, T 또는 L이고;

상기 VL CDR3은 아미노산 서열 $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ 를 포함하되, X_{62} 는 Q, S, C 또는 G이고; X_{63} 은 Q, V, S, T 또는 A이고; X_{64} 는 Q, L, W 또는 Y이고; X_{65} 는 Q, N, D, I, T, A 또는 G이고; X_{66} 은 S, P, G, N 또는 A이고; X_{67} 은 N, Y, I, S, N, L 또는 D이고; X_{68} 은 E, P, S, I, N, H, L 또는 T이고; X_{69} 는 D, T, S이거나 존재하지 않고; X_{70} 은 P, H, L, R, F, A, Q이거나 존재하지 않고; X_{71} 은 W, L, V, Y, S, A 또는 E이고; 그리고 X_{72} 는 T, V 또는 I이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 VH CDR1은 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고;
 상기 VH CDR2는 서열번호 7 내지 17 및 92 내지 95 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고;
 상기 VH CDR3은 서열번호 18 내지 25 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고;
 상기 VL CDR1은 서열번호 26 내지 52 또는 118 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고;
 상기 VL CDR2는 서열번호 53 내지 68 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고
 상기 VL CDR3은 서열번호 69 내지 91 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 VH CDR1, 상기 VH CDR2 및 상기 VH CDR3은 각각 클론 1 내지 53 및 55 내지 215로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 클론에 대해서 표 1 내지 표 2에 제시된 VH CDR에 대응하고, 상기 VL CDR1, 상기 VL CDR2 및 상기 VL CDR3은 각각 클론 1 내지 53 및 55 내지 215로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 클론에 대해서 표 1 내지 표 2에 제시된 VL CDR에 대응하는, 항체.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 28의 아미노산 서열을

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH CDR1은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는

상기 VH CDR1은 서열번호 329의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR2는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VH CDR3은 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR1은 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하고; 상기 VL CDR2는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL CDR3은 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함한다.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 VH는 서열번호 165 내지 181 및 183 내지 208 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일하고; 그리고

상기 VL은 서열번호 264 내지 304 및 306 내지 318 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한, 항체.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 VH는 서열번호 165 내지 181 및 183 내지 208 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고

상기 VL은 서열번호 264 내지 304 및 306 내지 318 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 VH는 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하고,

상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH는 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하고;

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 317의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 VL은 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 항체는,

서열번호 119 내지 135 및 137 내지 164 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및

서열번호 209 내지 249 및 251 내지 263 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는, 항체.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 항체는,

클론 1 내지 53 및 55 내지 215로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 클론에 대해서 표 4 내지 표 5에 제시된 중쇄 및 경쇄에 각각 대응하는 중쇄 및 경쇄를 포함하는, 항체.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 224의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 24

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 25

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 26

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 145의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 27

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 28

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 146의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 29

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 30

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 146의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 31

제19항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 150의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 32

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서,

상기 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되;

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 ELSMQ(서열번호 1)를 포함하고,

상기 VH CDR2는 아미노산 서열 GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG(서열번호 102)를 포함하되; X₁₀₁은 D 또는 G이고; X₁₀₂는 K 또는 R이고; 그리고 X₁₀₃은 F 또는 L이고;

상기 VH CDR3은 SPGYDFFDY(서열번호 18)이고;

상기 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 VL CDR1은 아미노산 서열 GGX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆GX₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉VX₁₁₀(서열번호 103)을 포함하되, X₁₀₄는 N, D 또는 S이고;

X_{105} 는 Y, N 또는 D이고; X_{106} 은 I 또는 T이고; X_{107} 은 S, D, I, R 또는 T이고; X_{108} 은 K, E 또는 I이고; X_{109} 는 S, I, R, G, N 또는 A이고; 그리고 X_{110} 은 H, F 또는 N이고;

상기 VL CDR2는 아미노산 서열 $DDX_{111}DRPX_{112}$ (서열번호 104)를 포함하되, X_{111} 은 G, S 또는 R이고; 그리고 X_{112} 는 S 또는 L이고; 그리고

상기 VL CDR3은 아미노산 서열 $QVWDX_{113}X_{114}X_{115}DX_{116}X_{117}X_{118}$ (서열번호 105)을 포함하되, X_{113} 은 S 또는 A이고; X_{114} 는 I 또는 S이고; X_{115} 는 S, I 또는 N이고; X_{116} 은 H, L 또는 Q이고; X_{117} 은 V 또는 L이고; 그리고 X_{118} 은 V 또는 I인, 항체.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 $GYTLTELSMQ$ (서열번호 329)를 포함하는, 항체.

청구항 34

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서,

상기 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되;

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 $ELSMQ$ (서열번호 1)를 포함하고,

상기 VH CDR2는 아미노산 서열 $GFDPPDX_{101}ETMYAEX_{102}X_{103}QG$ (서열번호 102)를 포함하되; X_{101} 은 D 또는 G이고; X_{102} 는 K 또는 R이고; 그리고 X_{103} 은 F 또는 L이고;

상기 VH CDR3은 $SPGYDFFDY$ (서열번호 18)이고;

상기 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 VL CDR1은 아미노산 서열 $TGTSSDVGGYNYVS$ (서열번호 30)를 포함하고;

상기 VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{119}VSX_{120}RPS$ (서열번호 106)를 포함하되; X_{119} 는 E 또는 D이고; 그리고 X_{120} 은 N 또는 K이고; 그리고

상기 VL CDR3은 아미노산 서열 $QVWDSSNDLLI$ (서열번호 71)를 포함하는, 항체.

청구항 35

제34항에 있어서,

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 $GYTLTELSMQ$ (서열번호 329)를 포함하는, 항체.

청구항 36

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서,

상기 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되;

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 $DYFIH$ (서열번호 2)를 포함하고;

상기 VH CDR2는 아미노산 서열 $LVDPEDGETIYAEX_{121}FQG$ (서열번호 107)를 포함하되, X_{121} 은 K 또는 R이고;

상기 VH CDR3은 아미노산 서열 $PGGILTDPDAFDI$ (서열번호 19)를 포함하고;

상기 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 VL CDR1은 아미노산 서열 $X_{122}GTX_{123}SDVGGYNX_{124}VS$ (서열번호 108)를 포함하되, X_{122} 는 T 또는 A이고; X_{123} 은 S 또는 G이고; 그리고 X_{124} 는 Y 또는 H이고;

상기 VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{125}VX_{126}X_{127}RPS$ (서열번호 109)를 포함하되, X_{125} 는 D 또는 E이고; X_{126} 은 N 또는 S

이고; 그리고 X_{127} 은 K 또는 N이고; 그리고

상기 VL CDR3은 아미노산 서열 $SSYX_{128}X_{129}SSTX_{130}X_{131}V$ (서열번호 110)를 포함하되, X_{128} 은 I 또는 T이고; X_{129} 는 P 또는 S이고; X_{130} 은 R, P, F이거나 존재하지 않고; 그리고 X_{131} 은 W 또는 Y인, 항체.

청구항 37

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서,

상기 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되;

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 SYAIS(서열번호 3)를 포함하고;

상기 VH CDR2는 아미노산 서열 $LVDPEDGETIYAEKFX_{132}G$ (서열번호 111)를 포함하되, X_{132} 는 R 또는 Q이고;

상기 VH CDR3은 아미노산 서열 EESYGP(서열번호 20)를 포함하고;

상기 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고,

상기 VL CDR1은 아미노산 서열 $QASQDISNYLX_{133}$ (서열번호 112)를 포함하되, X_{133} 은 N 또는 D이고;

상기 VL CDR2는 아미노산 서열 DASNLET(서열번호 61)를 포함하고; 그리고

상기 VL CDR3은 아미노산 서열 $QQLNSYPLT$ (서열번호 80)를 포함하는, 항체.

청구항 38

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서,

상기 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되;

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 $EX_{134}SMH$ (서열번호 113)를 포함하되, X_{134} 는 S 또는 L이고;

상기 VH CDR2는 아미노산 서열 $LVDPEDGETIYAQKFQG$ (서열번호 14)를 포함하고;

상기 VH CDR3은 아미노산 서열 $EEWSGDGDDAFDI$ (서열번호 21)를 포함하고;

상기 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 VL CDR1은 아미노산 서열 $SGSSSNIGSYSVS$ (서열번호 46)를 포함하고;

상기 VL CDR2는 아미노산 서열 $DX_{135}NKRPS$ (서열번호 114)를 포함하되, X_{135} 는 N 또는 D이고; 그리고

상기 VL CDR3은 아미노산 서열 $GTWDSLSAWV$ (서열번호 81)를 포함하는, 항체.

청구항 39

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서,

상기 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되;

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 SYAIS(서열번호 3)를 포함하고;

상기 VH CDR2는 아미노산 서열 $GIIPIFGTANYAQKFQG$ (서열번호 15)를 포함하고;

상기 VH CDR3은 아미노산 서열 $SPLRGS GWYWHYYYGMDV$ (서열번호 22)를 포함하고;

상기 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 VL CDR1은 아미노산 서열 $GGNX_{136}IX_{137}X_{138}KX_{139}VH$ (서열번호 115)를 포함하되, X_{136} 은 N 또는 K이고; X_{137} 은 R 또는 G이고; X_{138} 은 A, S, R 또는 T이고; 그리고 X_{139} 는 H 또는 S이고;

상기 VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{140}DX_{141}X_{142}RPS$ (서열번호 116)를 포함하되, X_{140} 은 Q 또는 R이고; X_{141} 은 S 또는 R 이고; 그리고 X_{142} 는 N 또는 K이고; 그리고

상기 VL CDR3은 아미노산 서열 QX₁₄₃WX₁₄₄SX₁₄₅TX₁₄₆V(서열번호 117)를 포함하되, X₁₄₃은 A 또는 V이고; X₁₄₄는 D 또는 G이고; X₁₄₅는 S 또는 N이고; 그리고 X₁₄₆은 V, A 또는 E이다.

청구항 40

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서,

상기 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되;

상기 VH CDR1은 아미노산 서열 TSGMGVG(서열번호 6)를 포함하고;

상기 VH CDR2는 아미노산 서열 HIWWDDDKYYPYLKN(서열번호 17)을 포함하고;

상기 VH CDR3은 아미노산 서열 SAYGSTYGY(서열번호 25)를 포함하고;

상기 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되,

상기 VL CDR1은 아미노산 서열 KASQSVDDYDGDSEFMN(서열번호 52)을 포함하고;

상기 VL CDR2는 아미노산 서열 TASILES(서열번호 68)를 포함하고; 그리고

상기 VL CDR3은 아미노산 서열 QQSNEPWT(서열번호 91)를 포함하는, 항체.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 182의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일하고; 그리고 상기 VL은 서열번호 305의 아미노산 서열과 적어도 80% 동일한, 항체.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 VH는 서열번호 182의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 VL은 서열번호 305의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 중쇄는 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 상기 경쇄는 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

청구항 44

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서,

인간 돌연변이 CALR을 포함하는 세포에서 트롬보포이에틴 수용체(MPL)의 하류의 하나 이상의 신호전달 경로를 저해하고;

인간 돌연변이 CALR을 포함하는 세포에서 종양원성 세포 증식을 저해하고;

인간 돌연변이 CALR을 포함하는 세포에서 MPL의 이량체화를 저해하고; 그리고/또는

인간 돌연변이 CALR에 대한 MPL의 결합을 저해하는, 항체.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 항체는,

인간 유형 1 돌연변이 CALR을 발현하는 제1 세포 및 인간 유형 2 돌연변이 CALR을 발현하는 제2 세포 둘 다에서 MPL의 하류의 하나 이상의 신호전달 경로를 저해하고;

인간 유형 1 돌연변이 CALR을 발현하는 제1 세포 및 인간 유형 2 돌연변이 CALR을 발현하는 제2 세포 둘 다에서 종양원성 세포 증식을 저해하고; 그리고/또는

인간 유형 1 돌연변이 CALR을 발현하는 제1 세포 및 인간 유형 2 돌연변이 CALR을 발현하는 제2 세포 둘 다에서 MPL의 이량체화를 저해하는, 항체.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, MPL의 하류의 상기 하나 이상의 신호전달 경로는 야누스 티로신 키나제(Janus tyrosine kinase: JAK) 및 신호 변환자 및 전사 활성화자(signal transducers and activators of transcription: STAT) 신호전달, 미토겐-활성화 단백질 키나제(mitogen-activated protein kinase: MEK) 및 세포외 신호-조절 키나제(extracellular signal-regulated kinase: ERK) 신호전달, 세린/트레오닌 키나제(serine/threonine kinase: AKT) 신호전달 및 라파마이신의 포유동물 표적(mammalian target of rapamycin: mTOR) 신호전달로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 항체는 MPL에 결합하는 인간 돌연변이 CALR보다 더 큰 친화도로 인간 돌연변이 CALR에 결합하는, 항체.

청구항 48

제44항에 있어서, 상기 항체는 약 0.1 내지 1nM의 IC_{50} 으로 인간 돌연변이 CALR에 결합하는, 항체.

청구항 49

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서, 상기 항체는 조절된 Fc 효과기 기능을 갖는, 항체.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 조절된 Fc 효과기 기능은 증가된 Fc 효과기 기능 또는 감소된 Fc 효과기 기능인, 항체.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 항체는 감소된 Fc 효과기 기능을 갖는, 항체.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 효과기 기능은 항체 의존성 세포-매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC), 보체 의존성 세포독성(complement dependent cytotoxicity: CDC) 또는 항체 의존성 세포 식균작용(antibody dependent cellular phagocytosis: ADCP)인, 항체.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 감소된 Fc 효과기 기능을 갖는 항체는 감소된 Fc 효과기 기능이 없는 항체에 비해서 인간 돌연변이 CALR에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는, 항체.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 Fc 효과기 기능은 ADCC인, 항체.

청구항 55

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서, 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내의 에피토프에서 인간 돌연변이 CALR에 결합하는, 항체.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328)의 아미노산 8 내지 20 내에서 결합하는, 항체.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 항체는,

DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 R8, M10, M19 및 R20 중 하나 이상; 또는

DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 R8, M10, M19 및 R20의 전부
에 결합하는, 항체.

청구항 58

제55항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328)의 아미노산 1 내지 20 내에서 결합하는, 항체.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 항체는,

DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 및 R20 중 하나 이상; 또는

DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 및 R20의 전부
에 결합하는, 항체.

청구항 60

제55항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328)의 아미노산 7 내지 21 내에서 결합하는, 항체.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 R7, R11, R17, R20 및 R21 중 하나 이상에 결합하는, 항체; 또는

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 R7, R11, R17, R20 및 R21의 전부에 결합하는, 항체.

청구항 63

제55항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328)의 아미노산 6 내지 21 내에서 결합하는, 항체.

청구항 64

제55항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 및 R21 중 하나 이상에 결합하는, 항체.

청구항 65

제63항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 및 R21의 전부에 결합하는, 항체.

청구항 66

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 2 개의 동일하지 않은 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 67

인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체로서, 상기 항체는 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 제1 에피토프에서 그리고 DEEQRTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 제2 에피토프에서 인간 돌연변이 CALR에 결합하되, 상기 제1 에피토프와 상기 제2 에피토프는 동일하지 않은, 항체.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 R8, M10, M19 및 R20 중 하나 이상에서 상기 제1 에피토프에 결합하고, 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 R7, R11, R17, R20 및 R21 중 하나 이상에서 상기 제2 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 69

제67항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 R8, M10, M19 및 R20의 전부에서 상기 제1 에피토프에 결합하고 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 R7, R11, R17, R20 및 R21의 전부에서 상기 제2 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 70

제67항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 및 R20 중 하나 이상에서 상기 제1 에피토프에 결합하고 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 내 아미노산 잔기 T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 및 R21 중 하나 이상에서 상기 제2 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 71

제67항에 있어서, 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 중 아미노산 잔기 D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 및 R20의 전부에서 상기 제1 에피토프에 결합하고 상기 항체는 DEEQRTTRMMRTKMRMRMR(서열번호 328) 중 아미노산 잔기 T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 및 R21의 전부에서 상기 제2 에피토프에 결합하는, 항체.

청구항 72

인간 돌연변이 CALR에 결합하고, 인간 돌연변이 CALR에 대한 결합에 대해서 서열번호 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 갖는 항체와 경쟁하는, 항체.

청구항 73

인간 돌연변이 CALR에 결합하고, 트롬보포이에틴 수용체(MPL)에 대한 인간 돌연변이 CALR의 결합을 저해하거나 감소시키는, 항체.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 돌연변이 CALR는 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 인간 유형 1 돌연변이 CALR인, 항체.

청구항 75

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인간 돌연변이 CALR는 서열번호 321의 아미노산 서열을 포함하는 인간 유형 2 돌연변이 CALR인, 항체.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 또는 인간화 항체인, 항체.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 전장 항체인, 항체.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체인, 항체.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 항체는 IgG1 항체인, 항체.

청구항 80

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 이중특이적 항체, 이중파라토프 항체, 단쇄 항체(scFv), Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fab' 단편, Fsc 단편, Fv 단편, scFv, sc(Fv)₂ 또는 다이아바딘인, 항체.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 항체는 2개의 중쇄-경쇄 쌍 또는 1개의 중쇄-경쇄 쌍을 포함하는 이중파라토프 항체인, 항체.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 이중파라토프 항체는 전장 항체인, 항체.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 상기 이중파라토프 항체는 1개의 중쇄-경쇄 쌍을 포함하는, 항체.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 독성 물질에 접합되는, 항체.

청구항 85

제84항에 있어서, 방사성동위원소 또는 세포독성제에 접합되는, 항체.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 항체를 집합적으로 인코딩하는, 핵산 또는 핵산 세트.

청구항 87

프로모터에 작동 가능하게 연결된 제86항의 핵산 또는 핵산 세트를 포함하는, 발현 벡터 또는 발현 벡터 세트.

청구항 88

제86항의 핵산 또는 핵산 세트 또는 제87항의 발현 벡터 또는 발현 벡터 세트를 포함하는 단리된 세포.

청구항 89

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 항체를 제조하는 방법으로서, 제88항의 세포를 배양하는 단계 및 상기 항체를 단리시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 90

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 항체, 제86항의 핵산 또는 핵산 세트, 제87항의 발현 벡터 또는 발현 벡터 세트 또는 제88항의 단리된 세포, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 91

골수증식성 신생물의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 골수증식성 신생물을 치료하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 항체 또는 제90항의 약제학적 조성물을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 골수증식성 신생물은 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 원발성 골수섬유화증, 본태성 혈소판증가증, 만성 호중구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 골수증식성 신생물, 및 환상 적철모구(ring sideroblast)와 함께 불응성 빈혈(refractory anaemia)을 동반하는 골수이형성증후군, 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군 및 과잉 모세포와 함께 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군을 비롯한 골수이형성증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 93

제91항 또는 제92항에 있어서, 야누스 티로신 키나제(JAK) 저해제, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 저해제, 표준 치료요법 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 요법을 상기 인간 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 룩솔리티닙(ruxolitinib) 및 이타티시닙(itacitinib)인, 방법.

청구항 95

제93항에 있어서, 상기 PI3K 저해제는 파사클리십(parsaclisib)인, 방법.

청구항 96

제93항에 있어서, 상기 표준 치료요법은 IFN-알파, 하이드록시우레아, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 안드로젠, 에리트로포이에틴 자극제, 화학요법제 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 97

제93항에 있어서, 상기 JAK 저해제와 조합한 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 항체 또는 제90항의 약제학적 조성물의 투여는 상승작용적 효과를 내는, 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 JAK 저해제는 룩솔리티닙인, 방법.

청구항 99

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 항체, 제86항의 핵산 또는 핵산 세트, 제87항의 발현 벡터 또는 발현 벡터 세트 또는 제88항의 단리된 세포 및 골수증식성 신생물의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 골수증식성 신생물을 치료함에 있어서의 사용 설명서를 포함하되, 선택적으로 사용 설명서는 추가의 요법과 조합되는, 키트.

청구항 100

생물학적 샘플에서 CALR 엑손 9 돌연변이를 검출하는 방법으로서, 골수증식성 신생물을 갖거나 이를 갖는 것으로 의심되는 인간 대상체로부터 생물학적 샘플을 얻는 단계 및 상기 생물학적 샘플에 mutCALR 단백질이 존재하는 경우 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 항체가 상기 mutCALR 단백질에 결합하도록 상기 샘플을 상기 항체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 101

골수증식성 신생물을 가진 인간 대상체를 진단하는 방법으로서, 골수증식성 신생물을 갖거나 이를 갖는 것으로 의심되는 인간 대상체로부터 생물학적 샘플을 얻는 단계 및 상기 생물학적 샘플에 mutCALR 단백질이 존재하는 경우 제1항 내지 제85항 중 어느 한 항의 항체가 상기 mutCALR 단백질에 결합하도록 상기 샘플을 상기 항체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

우선권 주장

[0002]

본 출원은 2021년 12월 8일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/287,394, 2021년 12월 10일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/288,479 및 2022년 10월 31일자로 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/421,052의 이익을 주장하며, 이들 각각은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 20443-0736W01_SL.xml이라는 명칭으로 XML 파일로 전자적으로 제출된 서열목록을 포함한다. 2022년

12월 5일자로 작성된 XML 파일은 크기가 388,039 바이트이다. XML 파일의 자료는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

배경 기술

[0005] 칼레티쿨린(calreticulin)(CALR)은 주로 소포체에 존재하며 단백질 접힘, 칼슘 항상성, 세포 부착 및 인테그린 신호전달을 비롯한 다양한 세포 과정에 관여하는 고도로 보존된 샤프론 단백질이다. CALR은 혈액에서도 발견되는데, 이것이 전사 조절에 역할을 할 수 있음을 시사하는 것이다. 골수증식성 신생물 환자에서 CALR에 대한 유전자의 돌연변이가 확인되었다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은, 적어도 부분적으로는, 돌연변이 CALR("mutCALR")에 대한 높은 결합 친화도 및 특이성을 갖는 항체의 개발에 기초한다.

[0007] 따라서, 본 개시내용의 양상은 인간 돌연변이 칼레티쿨린(CALR)에 결합하는 항체를 제공하되, 항체는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되, VH CDR1은 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5$ 를 포함하되, X_1 은 S, E 또는 D이고; X_2 는 Y, L 또는 S이고; X_3 은 A, S 또는 F이고; X_4 는 I 또는 M이고; 그리고 X_5 는 S, Q 또는 H이고; VH CDR2는 아미노산 서열 $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (서열번호 97)를 포함하되, X_6 은 L 또는 G이고; X_7 은 V, F 또는 I이고; X_8 은 D 또는 I이고; X_9 는 E, D 또는 I이고; X_{10} 은 D, G, F, A, S 또는 E이고; X_{11} 은 G 또는 A이고; X_{12} 는 E 또는 T이고; X_{13} 은 T 또는 A이고; X_{14} 는 I, M 또는 N이고; X_{15} 는 E 또는 Q이고; X_{16} 은 K 또는 R이고; X_{17} 은 F 또는 L이고; 그리고 X_{18} 은 R 또는 Q이고; VH CDR3은 아미노산 서열 $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (서열번호 98)을 포함하되, X_{19} 는 P, E이거나 존재하지 않고; X_{20} 은 G, E이거나 존재하지 않고; X_{21} 은 G, W, S이거나 존재하지 않고; X_{22} 는 I, D, S, P이거나 존재하지 않고; X_{23} 은 S, L, I, T, G이거나 존재하지 않고; X_{24} 는 P, T, Q, I, D, R이거나 존재하지 않고; X_{25} 는 G, D이거나 존재하지 않고; X_{26} 은 E, Y, P, L, D 또는 S이고; X_{27} 은 E, D, A 또는 G이고; X_{28} 은 S, F, A, E, Y 또는 W이고; X_{29} 는 Y 또는 F이고; X_{30} 은 G, D 또는 W이고; X_{31} 은 P, Y, I 또는 H이고; X_{32} 는 Y이거나 존재하지 않고; X_{33} 은 Y이거나 존재하지 않고; X_{34} 는 Y이거나 존재하지 않고; X_{35} 는 G이거나 존재하지 않고; X_{36} 은 M이거나 존재하지 않고; X_{37} 은 D이거나 존재하지 않고; X_{38} 은 V이거나 존재하지 않고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (서열번호 99)를 포함하되, X_{39} 는 T, A이거나 존재하지 않고; X_{40} 은 G이거나 존재하지 않고; X_{41} 은 Q, G, V, T 또는 S이고; X_{42} 는 A, G, S 또는 N이고; X_{43} 은 S, N, D, T 또는 Y이고; X_{44} 는 Q, Y, N, D, S 또는 K이고; X_{45} 는 D, I, F, V, S 또는 T이고; X_{46} 은 N이거나 존재하지 않고; X_{47} 은 I이거나 존재하지 않고; X_{48} 은 I, G 또는 R이고; X_{49} 는 S, G, A, D, I, R 또는 T이고; X_{50} 은 Y이거나 존재하지 않고; X_{51} 은 N, K, I 또는 E이고; X_{52} 는 Y, S, N, D, H, F, R 또는 G이고; X_{53} 은 L 또는 V이고; 그리고 X_{54} 는 N, H, S, D 또는 F이고; VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$ 을 포함하되, X_{55} 는 T, D, E, Q 또는 R이고; X_{56} 은 A, D, V 또는 N이고; X_{57} 은 S, G, N 또는 R이고; X_{58} 은 I, N, D 또는 K이고; X_{59} 는 L, R 또는 W이고; X_{60} 은 E 또는 P이고; 그리고 X_{61} 은 S, T 또는 L이고; VL CDR3은 아미노산 서열 $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ 를 포함하되, X_{62} 는 Q, S, C 또는 G이고; X_{63} 은 Q, V, S, T 또는 A이고; X_{64} 는 Q, L, W 또는 Y이고; X_{65} 는 Q, N, D, I, T, A 또는 G이고; X_{66} 은 S, P, G, N 또는 A이고; X_{67} 은 N, Y, I, S, N, L 또는 D이고; X_{68} 은 E, P, S, I, N, H, L 또는 T이고; X_{69} 는 D, T, S이거나 존재하지 않고; X_{70} 은 P, H, L, R, F, A, Q이거나 존재하지 않고; X_{71} 은 W, L, V, Y, S, A 또는 E이고; 그리고 X_{72} 는 T, V 또는 I이다.

[0008] 일부 실시형태에서, VH CDR1은 서열번호 1 내지 6 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR2는 서열번호 7 내지 17 및 92 내지 95 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고; VH CDR3은 서열번호 18 내지 25 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR1은 서열번호 26 내지 52 또는 118 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고; VL CDR2는 서열번호 53 내지 68 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 VL CDR3은 서열번호 69 내지 91 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

함한다.

- [0297] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0298] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0299] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0300] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0301] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 315의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0302] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0303] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 317의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0304] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0305] 일부 실시형태에서, VH는 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하고, VL은 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0306] 일부 실시형태에서, 항체는,
- [0307] 서열번호 119 내지 135 및 137 내지 164 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및
- [0308] 서열번호 209 내지 249 및 251 내지 263 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0309] 일부 실시형태에서, 항체는,
- [0310] 클론 1 내지 53 및 55 내지 215로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 클론에 대해서 표 4 내지 표 5에 제시된 중쇄 및 경쇄에 각각 대응하는 중쇄 및 경쇄를 포함한다.
- [0311] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0312] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0313] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 224의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0314] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0315] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0316] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 145의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0317] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0318] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 146의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0319] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0320] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 146의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0321] 일부 실시형태에서, 중쇄는 서열번호 150의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄는 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0322] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 ELSMQ(서열번호 1)를 포함하고, VH CDR2는 아미노산 서열 GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG(서열번호 102; 그룹 1 클론)을 포함하되; X₁₀₁은 D 또는 G이고; X₁₀₂는 K 또는 R이고; 그리고 X₁₀₃은 F 또는 L이고; VH CDR3은 SPGYDFFDY(서열번호 18)이고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 GGX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆GX₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉VX₁₁₀(서열번호 103; 그룹 1 클론)을 포함하되, X₁₀₄는 N, D 또는 S이고; X₁₀₅는 Y, N 또는 D이고; X₁₀₆은 I 또는 T이고; X₁₀₇은 S, D, I, R 또는 T이고; X₁₀₈은 K, E 또는 I이고; X₁₀₉는 S, I, R, G, N 또는 A이고; 그리고 X₁₁₀은 H, F 또는 N이고; VL CDR2는 아미노산 서열 DDX₁₁₁DRPX₁₁₂(서열번호 104; 그룹 1 클론)을 포함하되, X₁₁₁은 G, S 또는 R이고; 그리고 X₁₁₂는 S 또는 L이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 QVWDX₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅DX₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈(서열번호 105; 그룹 1 클론)을 포함하되, X₁₁₃은 S 또는 A이고; X₁₁₄는 I 또는 S이고; X₁₁₅는 S, I 또는 N이고; X₁₁₆은 H, L 또는 Q이고; X₁₁₇은 V 또는 L이고; 그리고 X₁₁₈은 V 또는 I이다.
- [0323] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 GYTLELSMQ(서열번호 329)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG(서열번호 102; 그룹 1 클론)을 포함하되, X₁₀₁은 D 또는 G이고; X₁₀₂는 K 또는 R이고; 그리고 X₁₀₃은 F 또는 L이고; VH CDR3은 SPGYDFFDY(서열번호 18)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 GGX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆GX₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉VX₁₁₀(서열번호 103; 그룹 1 클론)을 포함하되, X₁₀₄는 N, D 또는 S이고; X₁₀₅는 Y, N 또는 D이고; X₁₀₆은 I 또는 T이고; X₁₀₇은 S, D, I, R 또는 T이고; X₁₀₈은 K, E 또는 I이고; X₁₀₉는 S, I, R, G, N 또는 A이고; 그리고 X₁₁₀은 H, F 또는 N이고; VL CDR2는 아미노산 서열 DDX₁₁₁DRPX₁₁₂(서열번호 104; 그룹 1 클론)을 포함하되, X₁₁₁은 G, S 또는 R이고; 그리고 X₁₁₂는 S 또는 L이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 QVWDX₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅DX₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈(서열번호 105; 그룹 1 클론)을 포함하되, X₁₁₃은 S 또는 A이고; X₁₁₄는 I 또는 S이고; X₁₁₅는 S, I 또는 N이고; X₁₁₆은 H, L 또는 Q이고; X₁₁₇은 V 또는 L이고; 그리고 X₁₁₈은 V 또는 I이다.
- [0324] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 ELSMQ(서열번호 1)를 포함하고, VH CDR2는 아미노산 서열 GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG(서열번호 102; 그룹 1 클론)을 포함하되; X₁₀₁은 D 또는 G이고; X₁₀₂는 K 또는 R이고; 그리고 X₁₀₃은 F 또는 L이고; VH CDR3은 SPGYDFFDY(서열번호 18)이고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 TGTSSDVGGYNYVS(서열번호 30)를 포함하고; VL CDR2는 아미노산 서열 X₁₁₉VSX₁₂₀RPS(서열번호 106; 그룹 1 클론)을 포함하되; X₁₁₉는 E 또는 D이고; 그리고 X₁₂₀은 N 또는 K이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 QVWDSSNDLLI(서열번호 71)를 포함한다.
- [0325] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 GYTLELSMQ(서열번호 329)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG(서열번호 102; 그룹 1 클론)을 포함하되; X₁₀₁은 D 또는 G이고; X₁₀₂는 K 또는 R이고; 그리고 X₁₀₃은 F 또는 L이고; VH CDR3은 SPGYDFFDY(서열번호 18)이고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 TGTSSDVGGYNYVS(서열번호 30)를 포함하고; VL CDR2는 아미노산 서열 X₁₁₉VSX₁₂₀RPS(서열번호 106; 그룹 1 클론)을 포함하되; X₁₁₉는 E 또는 D이고; 그리고

X_{120} 은 N 또는 K이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 QVWDSSNDLLI(서열번호 71)를 포함한다.

[0326] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 DYFIH(서열번호 2)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 LVPEDGETIYAEX₁₂₁FQG(서열번호 107; 그룹 2 클론)을 포함하되, X_{121} 은 K 또는 R이고; VH CDR3은 아미노산 서열 PGGILTDPDAFDI(서열번호 19)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 X_{122} GTX₁₂₃SDVGGYNX₁₂₄VS(서열번호 108; 그룹 2 클론)을 포함하되, X_{122} 는 T 또는 A이고; X_{123} 은 S 또는 G이고; 그리고 X_{124} 는 Y 또는 H이고; VL CDR2는 아미노산 서열 X_{125} VX₁₂₆ X_{127} RPS(서열번호 109; 그룹 2 클론)를 포함하되, X_{125} 는 D 또는 E이고; X_{126} 은 N 또는 S이고; 그리고 X_{127} 은 K 또는 N이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 SSYX₁₂₈ X_{129} SSTX₁₃₀ X_{131} V(서열번호 110; 그룹 2 클론)를 포함하되, X_{128} 은 I 또는 T이고; X_{129} 는 P 또는 S이고; X_{130} 은 R, P, F이거나 존재하지 않고; 그리고 X_{131} 은 W 또는 Y이다.

[0327] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 SYAIS(서열번호 3)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 LVPEDGETIYAEKFX₁₃₂G(서열번호 111; 그룹 3 클론)을 포함하되, X_{132} 는 R 또는 Q이고; VH CDR3은 아미노산 서열 EESYGP(서열번호 20)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 QASQDISNYLX₁₃₃(서열번호 112; 그룹 3 클론)을 포함하되, X_{133} 은 N 또는 D; VL CDR2는 아미노산 서열 DASNLET(서열번호 61)를 포함하고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 QQLNSYPLT(서열번호 80)를 포함한다.

[0328] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 EX₁₃₄SMH(서열번호 113; 그룹 4 클론)를 포함하되, X_{134} 는 S 또는 L이고; VH CDR2는 아미노산 서열 LVPEDGETIYAQKFQG(서열번호 14)를 포함하고; VH CDR3은 아미노산 서열 EEWSGDGDDAFDI(서열번호 21)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 SGSSSNIGSYSVS(서열번호 46)를 포함하고; VL CDR2는 아미노산 서열 DX₁₃₅NKRPS(서열번호 114; 그룹 4 클론)를 포함하되, X_{135} 는 N 또는 D이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 GTWSSLSAWV(서열번호 81)를 포함한다.

[0329] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 SYAIS(서열번호 3)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 GIIPFGTANYAQKFQG(서열번호 15)를 포함하고; VH CDR3은 아미노산 서열 SPLRGSGWYWHYYYGMDV(서열번호 22)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 GGNX₁₃₆IX₁₃₇ X_{138} KX₁₃₉VH(서열번호 115; 그룹 6 클론)을 포함하되, X_{136} 은 N 또는 K이고; X_{137} 은 R 또는 G이고; X_{138} 은 A, S, R 또는 T이고; 그리고 X_{139} 는 H 또는 S이고; VL CDR2는 아미노산 서열 X_{140} DX₁₄₁ X_{142} RPS(서열번호 116; 그룹 6 클론)를 포함하되, X_{140} 은 Q 또는 R이고; X_{141} 은 S 또는 R이고; 그리고 X_{142} 는 N 또는 K이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 QX₁₄₃WX₁₄₄SX₁₄₅TX₁₄₆V(서열번호 117; 그룹 6 클론)를 포함하되, X_{143} 은 A 또는 V이고; X_{144} 는 D 또는 G이고; X_{145} 는 S 또는 N이고; 그리고 X_{146} 은 V, A 또는 E이다.

[0330] 일부 실시형태에서, 인간 돌연변이 CALR은 서열번호 320의 아미노산 서열을 포함하는 인간 유형 1 돌연변이 CALR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 돌연변이 CALR은 서열번호 321의 아미노산 서열을 포함하는 인간 유형 2 돌연변이 CALR이다.

[0331] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 인간 돌연변이 CALR을 포함하는 세포에서 트롬보포이에틴 수용체(MPL)의 하류의 하나 이상의 신호전달 경로를 저해하고; 인간 돌연변이 CALR을 포함하는 세포에서 종양원성 세포 증식을 저해하고; 그리고/또는 인간 돌연변이 CALR을 포함하는 세포에서 MPL의 이량체화를 저해한다.

[0332] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 인간 유형 1 돌연변이 CALR을 발현하는 제1 세포 및 인간 유형 2 돌연변이 CALR을 발현하는 제2 세포 둘 다에서 MPL의 하류의 하나 이상의 신호전달 경로를 저해하고; 인간 유형 1 돌연변이 CALR을 발현하는 제1 세포 및 인간 유형 2 돌연변이 CALR을 발현하는 제2 세포 둘 다에서 종양원성 세포 증식을 저해하고; 그리고/또는 인간 유형 1 돌연변이 CALR을 발현하는 제1 세포 및 인간 유형 2 돌연변이 CALR

을 발현하는 제2 세포 둘 다에서 MPL의 이량체화를 저해한다.

- [0333] 일부 실시형태에서, MPL의 하류의 하나 이상의 신호전달 경로는 야누스 티로신 키나제(Janus tyrosine kinase: JAK) 및 신호 변환자 및 전사 활성화자(signal transducers and activators of transcription: STAT) 신호전달, 미토겐-활성화 단백질 키나제(mitogen-activated protein kinase: MEK) 및 세포의 신호-조절 키나제(extracellular signal-regulated kinase: ERK) 신호전달, 세린/트레오닌 키나제(serine/threonine kinase: AKT) 신호전달 및 라파마이신의 포유동물 표적(mammalian target of rapamycin: mTOR) 신호전달로 이루어진 군 으로부터 선택된다.
- [0334] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 조절된 Fc 효과기 기능을 갖는다. 일부 실시형태에서, 조절된 Fc 효과기 기능은 증가된 Fc 효과기 기능 또는 감소된 Fc 효과기 기능이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 감소된 Fc 효과기 기능을 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc 효과기 기능은 항체 의존성 세포-매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC), 보체 의존성 세포독성(complement dependent cytotoxicity: CDC) 또는 항체 의존성 세포 식균작용(antibody dependent cellular phagocytosis: ADCP)이다. 일부 실시형태 에서, 감소된 Fc 효과기 기능을 갖는 항-mutCALR 항체는 감소된 Fc 효과기 기능이 없는 항체에 비해서 인간 돌 연변이 CALR에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 실시형태에서, Fc 효과기 기능은 ADCC이다.
- [0335] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 인간 또는 인간화 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 전 장 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 IgG1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 이중특이적 항체, 이 중과라토프 항체(biparatopic antibody), 단쇄 항체(single chain antibody)(scFv), Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fab' 단편, Fsc 단편, Fv 단편, scFv, sc(Fv)₂ 또는 다이아바디이다.
- [0336] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 2개의 중쇄-경쇄 쌍 또는 1개의 중쇄-경쇄 쌍을 포함하는 이중과라토프 항체이다. 일부 실시형태에서, 이중과라토프 항체는 전장 항체이다. 일부 실시형태에서, 이중과라토프 항체는 1 개의 중쇄-경쇄 쌍을 포함한다.
- [0337] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 독성 물질에 접합된다. 일부 실시형태에서, 독성 물질은 방사성동위원소 또는 세포독성제이다.
- [0338] 본 개시내용의 양상은 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체 중 어느 하나를 집합적으로 인코딩하는 핵산 또는 핵산 세트를 제공한다.
- [0339] 본 개시내용의 양상은 프로모터에 작동 가능하게 연결된 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체 중 어느 하나를 인코딩하는 핵산 또는 핵산 세트를 포함하는 발현 벡터 또는 발현 벡터 세트를 제공한다.
- [0340] 본 개시내용의 양상은 항-mutCALR 항체 중 어느 하나를 인코딩하는 핵산 또는 핵산 세트 또는 프로모터에 작동 가능하게 연결된 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체 중 어느 하나를 인코딩하는 핵산 또는 핵산 세트를 포함 하는 발현 벡터 또는 발현 벡터 세트를 포함하는 단리된 세포를 제공한다.
- [0341] 본 개시내용의 양상은, 본 명세서에 기재된 세포를 배양하는 단계 및 항체를 단리시키는 단계를 포함하는, 항-mutCALR 항체를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0342] 본 개시내용의 양상은 항-mutCALR 항체, 핵산 또는 핵산 세트, 발현 벡터 또는 발현 벡터 세트 또는 단리된 세 포, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0343] 본 개시내용의 양상은 골수증식성 신생물의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 골수증식성 신생물을 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체 또는 이의 약제학적 조성물을 인 간 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용의 다른 양상은 골수증식성 신생물의 치료에 사용하기 위 한 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체 또는 골수증식성 신생물의 치료를 위한 의학의 제조를 위한 본 명세서 에 기재된 항-mutCALR 항체의 용도를 제공한다.
- [0344] 본 개시내용의 양상은 생물학적 샘플에서 CALR 엑손 9 돌연변이를 검출하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 골수 증식성 신생물을 갖거나 이를 갖는 것으로 의심되는 인간 대상체로부터 생물학적 샘플을 얻는 단계 및 생물학적 샘플에 mutCALR 단백질이 존재하는 경우 항-mutCALR 항체가 mutCALR 단백질에 결합하도록 샘플을 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0345] 본 개시내용의 또 다른 양상은 골수증식성 신생물을 가진 인간 대상체를 진단하는 방법으로서, 해당 방법은 골

수증식성 신생물을 갖거나 이를 갖는 것으로 의심되는 인간 대상체로부터 생물학적 샘플을 얻는 단계 및 생물학적 샘플에 mutCALR 단백질이 존재하는 경우 항-mutCALR 항체가 mutCALR 단백질에 결합하도록 샘플을 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0346] 일부 실시형태에서, 골수증식성 신생물은 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 원발성 골수섬유화증, 본태성 혈소판증가증, 만성 호중구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 및 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 골수증식성 신생물, 및 환상 적철모구(ring sideroblast)와 함께 불응성 빈혈(refractory anaemia)을 동반하는 골수이형성증후군, 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군 및 과잉 모세포와 함께 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군을 비롯한 골수이형성증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0347] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 야누스 티로신 키나제(JAK) 저해제, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 저해제, 표준 치료요법 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 요법을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 룩솔리티닙(ruxolitinib) 및 이타티시닙(itaticinib)이다. 일부 실시형태에서, PI3K 저해제는 파사클리십(parsaclisib)이다. 일부 실시형태에서, 표준 치료요법은 IFN-알파, 하이드록시우레아, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 안드로겐, 에리트로포이에틴 자극제, 화학요법제 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0348] 일부 실시형태에서, JAK 저해제와 조합된 항체 또는 이의 약제학적 조성물의 투여는 상승작용적 효과를 생성한다. 일부 실시형태에서, JAK 저해제는 룩솔리티닙이다.

[0349] 본 개시내용의 양상은 항-mutCALR 항체, 핵산 또는 핵산 세트, 발현 벡터 또는 발현 벡터 세트 또는 단리된 세포 및 골수증식성 신생물의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 골수증식성 신생물을 치료함에 있어서의 사용 설명서를 포함하되, 선택적으로 사용 설명서는 추가의 요법과 조합되는 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0350] 도 1은 항-mutCALR 항체가 MPL/mutCALR을 발현하는 Ba/F3 세포에서 STAT5 활성화를 저해하는 것을 나타내는 그래프를 포함한다.

도 2는 항-mutCALR 항체가 MPL/mutCALR로 안정적으로 형질감염된 Ba/F3 세포에서 mutCALR 유도 세포 증식을 저해하는 것을 나타내는 그래프를 포함한다.

도 3은 항-mutCALR 항체가 MPL/mutCALR 유형 1(상부) 또는 MPL/mutCALR 유형 2(하부)로 안정적으로 형질감염된 Ba/F3 세포에서 종양원성 세포 증식을 저해함에 있어서 효율적이라는 것을 나타내는 그래프를 포함한다.

도 4A 내지 도 4G는 항-mutCALR 항체가 MPL 단백질의 이량체화를 저해하는 것을 나타내는 그래프를 포함한다.

도 5는 MPL/mutCALR을 발현하는 종양 세포가 주사된 마우스에서 항-mutCALR 항체의 투여 일정의 개략도를 포함한다.

도 6은 항-mutCALR 항체로 처리 후 마우스 생존의 그래프를 포함한다.

도 7은 항-mutCALR 항체로 치료 후 마우스에서의 비장 중량의 그래프를 포함한다.

도 8은 항-mutCALR 항체로 마우스의 처리 후 혈중 혈소판수의 그래프를 포함한다.

도 9는 항-mutCALR 항체로 마우스의 처리 후 혈중 종양 세포수의 그래프를 포함한다.

도 10은 mutCALR 유형 1(상부) 또는 유형 2(하부)에 의해 촉발된 종양원성 세포 증식의 저해에서 룩솔리티닙의 치료 반응을 강화시키는 항-mutCALR 항체의 능력을 나타내는 그래프를 포함한다.

도 11은 항-mutCALR 항체가 mutCALR에 대한 결합에 대해서 MPL과 경쟁하는 것을 나타내는 그래프를 포함한다.

도 12A 내지 도 12C는 Fab-mutCALR-펩타이드 복합체의 구조 데이터를 포함한다.

도 13A 내지 도 13C는 결정 구조의 비대칭 단위에서 제1 mutCALR 펩타이드에 결합하는 Fab 단편의 구조 데이터를 포함한다.

도 14A 내지 도 14C는 결정 구조의 비대칭 단위에서 제2 mutCALR 펩타이드에 결합하는 Fab 단편의 구조 데이터를 포함한다.

도 15는 CalR1 형태 결합 잔기(상부) 및 CalR2 형태 결합 잔기(하부)를 나타내는 돌연변이 CALR 펩타이드의 서

열(서열번호 328)의 이미지를 포함하되, 잔기는 회색으로 음영처리된 Fab1(<4.5Å)과 밀접한 접촉을 갖는다. 단 CalR1 및 CalR2 형태 잔기는 돌연변이 CALR C-말단 나선의 두 대향 면을 나타내는데, CalR2 결합 형태에서 커버되는 것보다 CalR1 결합 형태에서 커버되는 N-말단의 잔기가 더 많음에 유의한다. Fab1의 밀접한 접촉은 MOE(Molecular Operating Environment)에서 평가되었다.

도 16A 내지 도 16C는 31량체 돌연변이 CALR 펩타이드에 결합된 항-mutCALR 항체 Fab 단편의 구조 데이터를 포함한다.

도 17A 내지 도 17C는 항원-항체 상호작용 분석으로부터의 구조 데이터를 포함한다.

도 18A 내지 도 18C는 항-mutCALR 항체 치료가 CALR^{DEL/DEL} 조작된 마우스에서 정상적인 혈구수, 비장 부피 및 골수 환경을 회복시킨 것을 나타내는 데이터를 포함한다.

도 19A 내지 도 19D는 항-mutCALR 항체가 CALR 돌연변이를 보유하는 MPN 환자로부터 단리된 CD34⁺ 세포에서 mutCALR-유래 종양원성 기능을 저해하는 것을 나타내는 데이터를 포함한다.

도 20은 다양한 농도의 항-mutCALR 항체의 존재하에 표시된 유전자형을 갖는 BaF3 세포의 세포 주기 프로파일을 나타내는 데이터를 포함한다.

도 21A는 AB1-AB4 및 클론 4가 mutCALR에 결합하는 데이터를 나타내는 그래프를 포함한다.

도 21B는 클론 4가 세포 증식을 저해하는 것을 나타내는 그래프를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0351] 본 명세서에서는 항-mutCALR 항체, 및 관련 핵산, 발현 벡터, 세포, 키트 및 약제학적 조성물이 제공된다. 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체는 골수증식성 신생물(예를 들어, 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 원발성 골수섬유화증, 본태성 혈소판증가증, 만성 호중구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 골수증식성 신생물 및 환상 적철모구와 함께 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군, 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군 및 과잉 모세포와 함께 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군을 비롯한 골수이형성증후군)의 치료 또는 예방 또는 진단에 유용하다.

[0352] 돌연변이 CALR 및 항-mutCALR 항체

[0353] CALR은, 주로 소포체에 존재하고 단백질 접힘, 칼슘 항상성, 세포 부착 및 인테그린 신호전달을 비롯한 다양한 세포 과정에 관여하는 고도로 보존된 샤페론 단백질이다. CALR 유전자에서의 돌연변이는 골수증식성 신생물을 가진 환자에서 확인되었다. 2개의 가장 빈번한 CALR 돌연변이가 52 염기쌍(bp) 결실 및 5 bp 삽입이고, 이들은 각각 유형 1 및 유형 2 돌연변이로 지칭된다. 유형 1 및 유형 2 돌연변이는 WT 단백질의 KDEL 도메인(서열번호 347)을 결여하는 신규한 양으로 하전된 C-말단 아미노산 서열을 생성하는 엑손 9 내에서 +1 프레임시프트를 유발하고, 이에 따라서 mutCALR이 ER을 탈출하고 트롬보포이에틴 수용체(MPL)를 활성화시키고 야누스 키나제 2(JAK2) 신호전달의 구성적 활성화를 유도하는 것을 가능하게 한다. 인간 WT CALR, 유형 1 및 유형 2 mutCALR의 아미노산 서열, 및 신규한 C-말단 서열은 다음에 나타낸다. 유형 1 및 유형 2 mutCALR에서의 프레임시프트 아미노산 잔기는 볼드체로 나타내고, 새로운 C-말단 서열은 밑줄로 표시된다.

[0354] 인간 WT CALR (GenBank 수탁번호 NP_004334.1)

[0355] MLLSVPLLLGLGLAVAEPVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFLVSSGKFGDEEDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQN
IDCGGGYVKLFPSNLDQTDHMGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLP
PKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPDTSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIY
AYDNFVGLGLDLWQVKSQGTIFDNFLITNDEAYAEFEGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRLKEEEDKKRKEEEAEDKEDDEDKDEDEEDEDKEDEEDED
VPGQAKDEL(서열번호 319)

[0356] 인간 유형 1 mutCALR

[0357] MLLSVPLLLGLGLAVAEPVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFLVSSGKFGDEEDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQN
IDCGGGYVKLFPSNLDQTDHMGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLP
PKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPDTSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIY
AYDNFVGLGLDLWQVKSQGTIFDNFLITNDEAYAEFEGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRTRRKMRMRKMSPARPRTSCREACLQGW

TEA(서열번호 320)

[0358] 인간 유형 2 mutCALR

[0359] MLLSVPLLLGLLGLAVAEPVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSGKFYGDDEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQN
IDCGGYVKLFPNSLDQDTMHGDESEYNIMFGPDICGPGTKKVHVFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLP
PKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPTDSKPEDWDKPEHIPDPAKKPEDWDEEMDGEWEPPV IQNPEYKGEWKPRQIDNPDKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIY
AYDNFVGLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEAYAEFNGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRLKEEEEDKKRKEEEEAEDNCRRMMRTKMRRMRRTRRKMRR
KMSPARPRTSCREACLGWTEA(서열번호 321)

[0360] mutCALR C-말단 공통 돌연변이 서열

[0361] RMRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSCREACLGWTEA(서열번호 322)

[0362] 본 개시내용은 골수증식성 신생물을 치료 또는 진단하는 데 유용한 항-mutCALR 항체를 제공한다. 단, 본 개시내용에서, 달리 기술되지 않는 한, 항-mutCALR 항체의 가변 영역에서 CDR 및 프레임워크에 배치된 아미노산 위치는 Kabat에 따라서 특정되어 있음에 유의하고; 문헌[EA Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 1991, (OCOLC)1138727707]을 참조한다.

[0363] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 기재된 항체 중 어느 하나의 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6개의 CDR을 포함하는 항-mutCALR 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 (i) 표 1 내지 표 2에 제시된 클론 중 어느 하나의 1, 2 및/또는 3개의 중쇄 CDR 및/또는 (ii) 표 1 내지 표 2에 제시된 클론 중 어느 하나의 1, 2 및/또는 3개의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0364] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 (i) 표 4 내지 표 5에 제시된 클론 중 어느 하나의 3개의 중쇄 CDR 및 (ii) 표 4 내지 표 5에 제시된 클론 중 어느 하나의 3개의 경쇄 CDR을 포함한다.

[0365] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 기재된 항체로부터의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및/또는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 기재된 항체로부터의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 기재된 항체의 마우스 버전, 마우스 변이체, 인간 버전, 인간 변이체, 인간화 버전, 인간화 변이체 또는 친화도 성숙 변이체를 포함한다.

[0366] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론, 이의 인간화 버전 또는 이의 변이체(친화도 성숙 변이체 포함)로부터의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 및/또는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론으로부터의 중쇄 CDR1, 중쇄 가변 영역 CDR2 및 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 다른 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론으로부터의 경쇄 가변 영역 CDR1, 경쇄 가변 영역 CDR2 및 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 항체 본 명세서에 개시된 임의의 클론으로부터의 중쇄 CDR1, 중쇄 가변 영역 CDR2, 중쇄 가변 영역 CDR3, 경쇄 가변 영역 CDR1, 경쇄 가변 영역 CDR2 및 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론의 마우스 버전이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론의 마우스 변이체이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론의 인간 버전이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론의 인간 변이체이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론의 인간화 버전이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론의 변이체이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 클론의 친화도 성숙 변이체이다.

[0367] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 1 내지 30개의 보존적 아미노산 치환(들), 예를 들어, 1 내지 25, 1 내지 20, 1 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 5 또는 1 내지 3개의 보존적 아미노산 치환(들)을 포함하는 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체의 변이체이다. 일부 실시형태에서, 보존적 아미노산 치환(들)은 항체의 CDR 내에 있다. 일부 실시형태에서, 보존적 아미노산 치환(들)은 항체의 CDR 내에 있지 않다. 일부 실시형태에서, 보존적 아미노산 치환(들)은 항체의 프레임워크 영역 내에 있다.

[0368] 일부 실시형태에서, CDR은 1개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR은 2개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR은 3개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR은 4개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 보존적 치환이다. 일부 실시형태에서,

CDR은 중쇄 CDR1이다. 일부 실시형태에서, CDR은 중쇄 가변 영역 CDR2이다. 일부 실시형태에서, CDR은 중쇄 가변 영역 CDR3이다. 일부 실시형태에서, CDR은 경쇄 가변 영역 CDR1이다. 일부 실시형태에서, CDR은 경쇄 가변 영역 CDR2이다. 일부 실시형태에서, CDR은 경쇄 가변 영역 CDR3이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 치환은 인간화 과정의 일부로서 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 치환은 생식세포계열 인간화 과정의 일부로서 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 치환은 친화도 성숙 과정의 일부로서 이루어진다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 치환은 최적화 과정의 일부로서 이루어진다.

[0369] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 중쇄 가변 영역 CDR1, 중쇄 가변 영역 CDR2 및 중쇄 가변 영역 CDR3(이들 각각은 단일 클론에 대해서 표 1 내지 표 2에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR에 대응함) 및 경쇄 가변 영역 CDR1, 경쇄 가변 영역 VL CDR2 및 경쇄 가변 영역 VL CDR3(이들 각각은 단일 클론에 대해서 표 1 내지 표 2에 제시된 VL CDR에 대응함)을 포함한다.

[0370] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 중쇄 가변 영역 CDR1, 중쇄 가변 영역 CDR2, 중쇄 가변 영역 CDR3, 경쇄 가변 영역 CDR1, 경쇄 가변 영역 CDR2 및 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하되, 이들 각각은 단일 클론에 대해서 표 1 내지 표 2에 제시된 VH 및 VL CDR에 대응한다.

[0371] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되, VH CDR1은 아미노산 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5$ 를 포함하고, X_1 은 S, E 또는 D이고; X_2 는 Y, L 또는 S이고; X_3 은 A, S 또는 F이고; X_4 는 I 또는 M이고; 그리고 X_5 는 S, Q 또는 H이고; VH CDR2는 아미노산 서열 $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (서열번호 97)를 포함하되, X_6 은 L 또는 G이고; X_7 은 V, F 또는 I이고; X_8 은 D 또는 I이고; X_9 은 E, D 또는 I이고; X_{10} 은 D, G, F, A, S 또는 E이고; X_{11} 은 G 또는 A이고; X_{12} 는 E 또는 T이고; X_{13} 은 T 또는 A이고; X_{14} 는 I, M 또는 N이고; X_{15} 는 E 또는 Q이고; X_{16} 는 K 또는 R이고; X_{17} 은 F 또는 L이고; 그리고 X_{18} 은 R 또는 Q이고; VH CDR3은 아미노산 서열 $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (서열번호 98)을 포함하되, X_{19} 는 P, E이거나 존재하지 않고; X_{20} 은 G, E이거나 존재하지 않고; X_{21} 은 G, W, S이거나 존재하지 않고; X_{22} 는 I, D, S, P이거나 존재하지 않고; X_{23} 은 S, L, I, T, G이거나 존재하지 않고; X_{24} 는 P, T, Q, I, D, R이거나 존재하지 않고; X_{25} 는 G, D이거나 존재하지 않고; X_{26} 은 E, Y, P, L, D 또는 S이고; X_{27} 은 E, D, A 또는 G이고; X_{28} 은 S, F, A, E, Y 또는 W이고; X_{29} 는 Y 또는 F이고; X_{30} 은 G, D 또는 W이고; X_{31} 은 P, Y, I 또는 H이고; X_{32} 는 Y이거나 존재하지 않고; X_{33} 은 Y이거나 존재하지 않고; X_{34} 는 Y이거나 존재하지 않고; X_{35} 는 G이거나 존재하지 않고; X_{36} 은 M이거나 존재하지 않고; X_{37} 은 D이거나 존재하지 않고; X_{38} 은 V이거나 존재하지 않고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (서열번호 99)를 포함하되, X_{39} 는 T, A이거나 존재하지 않고; X_{40} 은 G이거나 존재하지 않고; X_{41} 은 Q, G, V, T 또는 S이고; X_{42} 는 A, G, S 또는 N이고; X_{43} 은 S, N, D, T 또는 Y이고; X_{44} 는 Q, Y, N, D, S 또는 K이고; X_{45} 는 D, I, F, V, S 또는 T이고; X_{46} 은 N이거나 존재하지 않고; X_{47} 은 I이거나 존재하지 않고; X_{48} 은 I, G 또는 R이고; X_{49} 는 S, G, A, D, I, R 또는 T이고; X_{50} 은 Y이거나 존재하지 않고; X_{51} 은 N, K, I 또는 E이고; X_{52} 는 Y, S, N, D, H, F, R 또는 G이고; X_{53} 은 L 또는 V이고; 그리고 X_{54} 는 N, H, S, D 또는 F이고; VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$ 을 포함하되, X_{55} 는 T, D, E, Q 또는 R이고; X_{56} 은 A, D, V 또는 N이고; X_{57} 은 S, G, N 또는 R이고; X_{58} 은 I, N, D 또는 K이고; X_{59} 는 L, R 또는 W이고; X_{60} 은 E 또는 P이고; 그리고 X_{61} 은 S, T 또는 L이고; VL CDR3은 아미노산 서열 $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ 를 포함하되, X_{62} 는 Q, S, C 또는 G이고; X_{63} 은 Q, V, S, T 또는 A이고; X_{64} 는 Q, L, W 또는 Y이고; X_{65} 는 Q, N, D, I, T, A 또는 G이고; X_{66} 은 S, P, G, N 또는 A이고; X_{67} 은 N, Y, I, S, N, L 또는 D이고; X_{68} 은 E, P, S, I, N, H, L 또는 T이고; X_{69} 는 D, T, S이거나 존재하지 않고; X_{70} 은 P, H, L, R, F, A, Q이거나 존재하지 않고; X_{71} 은 W, L, V, Y, S, A 또는 E이고; 그리고 X_{72} 는 T, V 또는 I이다.

[0372] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 ELSMQ(서열번호 1)를 포함하고, VH CDR2는 아미노산 서열 GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG(서열번호 102; 그룹 1 클론)을 포함하되; X_{101} 은 D 또는 G이고; X_{102} 는 K 또는 R이고;

그리고 X_{103} 은 F 또는 L이고; VH CDR3은 SPGYDFFDY(서열번호 18)이고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 $GGX_{104}X_{105}X_{106}GX_{107}X_{108}X_{109}VX_{110}$ (서열번호 103; 그룹 1 클론)을 포함하되, X_{104} 는 N, D 또는 S이고; X_{105} 는 Y, N 또는 D이고; X_{106} 은 I 또는 T이고; X_{107} 은 S, D, I, R 또는 T이고; X_{108} 은 K, E 또는 I이고; X_{109} 는 S, I, R, G, N 또는 A이고; 그리고 X_{110} 은 H, F 또는 N이고; VL CDR2는 아미노산 서열 $DDX_{111}DRPX_{112}$ (서열번호 104; 그룹 1 클론)을 포함하되, X_{111} 은 G, S 또는 R이고; 그리고 X_{112} 는 S 또는 L이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 $QVWDX_{113}X_{114}X_{115}DX_{116}X_{117}X_{118}$ (서열번호 105; 그룹 1 클론)을 포함하되, X_{113} 은 S 또는 A이고; X_{114} 는 I 또는 S이고; X_{115} 는 S, I 또는 N이고; X_{116} 은 H, L 또는 Q이고; X_{117} 은 V 또는 L이고; 그리고 X_{118} 은 V 또는 I이다.

[0373] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 $ELSMQ$ (서열번호 1)를 포함하고, VH CDR2는 아미노산 서열 $GFDPPDX_{101}ETMYAEX_{102}X_{103}QG$ (서열번호 102; 그룹 1 클론)을 포함하되; X_{101} 은 D 또는 G이고; X_{102} 는 K 또는 R이고; 그리고 X_{103} 은 F 또는 L이고; VH CDR3은 SPGYDFFDY(서열번호 18)이고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 $TGTSSDVGGYNYVS$ (서열번호 30)를 포함하고; VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{119}VSX_{120}RPS$ (서열번호 106; 그룹 1 클론)을 포함하되; X_{119} 는 E 또는 D이고; 그리고 X_{120} 은 N 또는 K이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 $QVWDSSNDLLI$ (서열번호 71)를 포함한다.

[0374] 일부 실시형태에서, 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 $GYTLTELSMQ$ (서열번호 329)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 $GFDPPDX_{101}ETMYAEX_{102}X_{103}QG$ (서열번호 102; 그룹 1 클론)을 포함하되; X_{101} 은 D 또는 G이고; X_{102} 는 K 또는 R이고; 그리고 X_{103} 은 F 또는 L이고; VH CDR3은 SPGYDFFDY(서열번호 18)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 $TGTSSDVGGYNYVS$ (서열번호 30)를 포함하고; VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{119}VSX_{120}RPS$ (서열번호 106; 그룹 1 클론)을 포함하되; X_{119} 는 E 또는 D이고; 그리고 X_{120} 은 N 또는 K이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 $QVWDSSNDLLI$ (서열번호 71)를 포함한다.

[0375] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 $DYFIH$ (서열번호 2)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 $LVPDPGETIYAEX_{121}FQG$ (서열번호 107; 그룹 2 클론)을 포함하되, X_{121} 은 K 또는 R이고; VH CDR3은 아미노산 서열 $PGGILTDPDAFDI$ (서열번호 19)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 $X_{122}GTX_{123}SDVGGYNX_{124}VS$ (서열번호 108; 그룹 2 클론)을 포함하되, X_{122} 는 T 또는 A이고; X_{123} 은 S 또는 G이고; 그리고 X_{124} 는 Y 또는 H이고; VL CDR2는 아미노산 서열 $X_{125}VX_{126}X_{127}RPS$ (서열번호 109; 그룹 2 클론)을 포함하되, X_{125} 는 D 또는 E이고; X_{126} 은 N 또는 S이고; 그리고 X_{127} 은 K 또는 N이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 $SSYX_{128}X_{129}SSTX_{130}X_{131}V$ (서열번호 110; 그룹 2 클론)을 포함하되, X_{128} 은 I 또는 T이고; X_{129} 는 P 또는 S이고; X_{130} 은 R, P, F이거나 존재하지 않고; 그리고 X_{131} 은 W 또는 Y이다.

[0376] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 $SYAIS$ (서열번호 3)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 $LVPDPGETIYAEX_{132}G$ (서열번호 111; 그룹 3 클론)을 포함하되, X_{132} 는 R 또는 Q이고; VH CDR3은 아미노산 서열 $EESYGP$ (서열번호 20)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 $QASQDISNYLX_{133}$ (서열번호 112; 그룹 3 클론)을 포함하고, X_{133} 은 N 또는 D이고; VL CDR2는 아미노산 서열 $DASNLET$ (서열번호 61)를 포함하고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 $QQLNSYPLT$ (서열번호 80)를 포함한다.

[0377] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 $EX_{134}SMH$ (서열번호 113; 그룹 4 클론)을 포함하고, X_{134} 는 S 또는 L이고; VH CDR2는 아미노산 서열 $LVPDPGETIYAQKFQG$ (서열번호 14)를 포함하고; VH CDR3은 아미노산 서열 $EEWSGDGDDAFDI$ (서열번호 21)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL

CDR1은 아미노산 서열 SGSSNIGSYSVS(서열번호 46)를 포함하고; VL CDR2는 아미노산 서열 DX₁₃₅NKRPS(서열번호 114; 그룹 4 클론)를 포함하되, X₁₃₅는 N 또는 D이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 GTWDSSLSAWV(서열번호 81)를 포함한다.

[0378] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체 VH CDR1; VH CDR2; 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하되; VH CDR1은 아미노산 서열 SYAIS(서열번호 3)를 포함하고; VH CDR2는 아미노산 서열 GIIPFGTANYAQKFQG(서열번호 15)를 포함하고; VH CDR3은 아미노산 서열 SPLRGSGWYWHYYGMDV(서열번호 22)를 포함하고; 항체는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하되, VL CDR1은 아미노산 서열 GGNX₁₃₆IX₁₃₇X₁₃₈KX₁₃₉VH(서열번호 115; 그룹 6 클론)를 포함하되, X₁₃₆는 N 또는 K이고; X₁₃₇는 R 또는 G이고; X₁₃₈는 A, S, R 또는 T이고; 그리고 X₁₃₉는 H 또는 S이고; VL CDR2는 아미노산 서열 X₁₄₀DX₁₄₁X₁₄₂RPS(서열번호 116; 그룹 6 클론)를 포함하되, X₁₄₀는 Q 또는 R이고; X₁₄₁는 S 또는 R이고; 그리고 X₁₄₂는 N 또는 K이고; 그리고 VL CDR3은 아미노산 서열 QX₁₄₃WX₁₄₄SX₁₄₅TX₁₄₆V(서열번호 117; 그룹 6 클론)을 포함하되, X₁₄₃는 A 또는 V이고; X₁₄₄는 D 또는 G이고; X₁₄₅는 S 또는 N이고; 그리고 X₁₄₆는 V, A 또는 E이다.

[0379] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 C-말단 라이신이 제거된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 본 명세서에 개시된 임의의 항-mutCALR 클론의 3개의 VH CDR을 갖고 표 4 내지 표 5에 제시된 VH 서열 중 어느 하나와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 본 명세서에 개시된 임의의 항-mutCALR 클론의 3개의 VL CDR을 갖고 표 4 내지 표 5에 제시된 VL 서열 중 어느 하나와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0380] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 표 4 내지 표 5에 제시된 VH 서열 중 어느 하나를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 표 4 내지 표 5에 제시된 VL 서열 중 어느 하나를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 표 4 내지 표 5에 제시된 VH 서열 중 어느 하나를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 표 4 내지 표 5에 제시된 VL 서열 중 어느 하나를 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0381] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0382] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0383] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0384] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0385] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0386] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0387] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0388] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0389] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0390] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- [0580] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0581] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0582] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 206의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0583] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0584] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0585] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0586] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0587] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0588] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0589] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0590] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 206의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0591] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0592] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 318의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0593] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 Fc 영역-매개 효과기 기능, 예컨대, 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체 의존성 세포 세포독성(ADCC) 및 항체 의존성 세포 식균작용(ADCP)을 조절(예를 들어, 감소 또는 증가)시키는 변형을 포함한다. 치료용 항체 또는 Fc 융합 단백질 응용에 따라서, 효과기 기능을 감소 또는 증가시키는 것이 바람직할 수 있다.
- [0594] 소정의 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 Fc 효과기 기능을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 향상된 Fc 효과기 기능을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 항체 의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)을 나타낸다. 항-mutCALR 항체는 ADCC 활성을 향상시키도록 조작될 수 있다(검토를 위하여, 문헌[Kubota T *et al.* Cancer Sci. 2009;100(9):1566-72] 참조). 예를 들어, 항체 자체가 낮은 ADCC 활성을 가질 때, 항체의 불변 영역을 약간 변형시킴으로써 항체의 ADCC 활성이 개선될 수 있다(Junttila TT. *et al.* Cancer Res. 2010;70(11):4481-9). 때때로 또한 저장 또는 생산을 개선시키거나 C-말단 라이신을 제거하기 위해 변경이 이루어진다(Kubota T *et al.* Cancer Sci. 2009;100(9):1566-72). 항체의 ADCC 활성을 개선하는 또 다른 적합한 방법은 글리코실화 경로를 효소적으로 방해하여 푸코스 감소를 초래한다(von Horsten HH. *et al.* Glycobiology. 2010;20(12):1607-18). 대안적으로 또는 부가적으로, 예를 들어, 당조작(glycoengineering)(Kyowa Hakko/Biowa, GlycArt(Roche) 및 Eureka Therapeutics) 및 돌연변이유발을 비롯한 다른 적합한 방법이 ADCC 향상을 달성하기 위하여 사용될 수 있으며, 이들은 모두 Fc 결합을 저친화도 활성화 Fc γRIIIa로 개선시키고/시키거나, 저친화도 저해 Fc γRIIb에 대한 결합을 감소시키기 위한 것이다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 결합 모이어티는 향상된 항체 의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 결합 모이어티는 비푸코실화된다(afucosylated).

- [0595] 소정의 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 감소된 Fc 효과기 기능을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 감소된 또는 실질적으로 전무한 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체 의존성 세포 세포독성(ADCC) 또는 항체 의존성 세포 식균작용(ADCP)을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 감소된 또는 실질적으로 전무한 항체 의존성 세포-매개 세포독성(ADCC)을 나타낸다. 항-mutCALR 항체는 Fc 영역에서 글리코실화 부위의 제거를 비롯한 임의의 적합한 방법에 의해 효과기 기능, 예를 들어 ADCC 활성을 감소시키도록 조작될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 감소된 Fc 효과기 기능(예를 들어, 감소된 ADCC 효과기 기능)을 갖는 항-mutCALR 항체는 중쇄상에 N297A 돌연변이를 포함한다.
- [0596] 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 IgG1 아이소타입(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)이다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 IgG1이다. 일부 실시형태에서, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항-mutCALR 항체는 Fc-효과기 기능을 갖는다. 일부 실시형태에서, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 항-mutCALR 항체는 Fc-효과기 기능 널(null)이다. 일부 실시형태에서, IgG1 항-mutCALR 항체는 Fc-효과기 기능을 갖는다. 일부 실시형태에서, IgG1 항-mutCALR 항체는 Fc-효과기 기능 널이다.
- [0597] 일부 경우에, 항-mutCALR 항체는 항체 단편이다. 본 명세서에 기재된 항체의 단편(예를 들어, Fab, Fab', F(ab')₂, Facb 및 Fv)은 무손상 항체의 단백질을 분해 소화에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 항체 단편은 IgG 항체를 소화시켜 F(ab')₂ 및 Fc/2 단편의 균질한 풀을 생성하는 파파인, 펩신, 플라스민 또는 FabRICATOR[®] (IdeS) 재조합 효소(Genovis AB)와 같은 효소로 전체 항체를 처리함으로써 얻어질 수 있다. 전체 항체의 파파인 소화는 F(ab)₂ 또는 Fab 단편을 생성하고; 전체 항체의 펩신 소화는 F(ab')₂ 또는 Fab'를 산출하고; 및 전체 항체의 플라스민 소화는 Facb 단편을 산출한다.
- [0598] 대안적으로, 항체 단편은 재조합 방식으로 생산될 수 있다. 예를 들어, 관심 항체 단편을 인코딩하는 핵산을 구축하고, 발현된 벡터에 도입하고, 적합한 숙주 세포에서 발현시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌[Co, M.S. et al., J. Immunol., 152:2968-2976 (1994); Better, M. and Horwitz, A.H., Methods in Enzymology, 178:476-496 (1989); Plueckthun, A. and Skerra, A., Methods in Enzymology, 178:476-496 (1989); Lamoyi, E., Methods in Enzymology, 121:652-663 (1989); Rousseaux, J. et al., Methods in Enzymology, (1989) 121:663-669 (1989); 및 Bird, R.E. et al., TIBTECH, 9:132-137 (1991)]을 참조한다. 항체 단편은 이. 콜라이(*E. coli*)에서 발현되고 분리될 수 있고, 따라서 다량의 이들 단편의 용이한 생산을 허용한다. 항체 단편은 항체 파지 라이브러리로부터 분리될 수 있다. 대안적으로, Fab'-SH 단편은 이. 콜라이로부터 직접 회수되고 화학적으로 커플링되어 F(ab)₂ 단편을 형성할 수 있다(Carter et al., Bio/Technology, 10:163-167 (1992)). 다른 접근법에 따르면, F(ab')₂ 단편은 재조합 숙주 세포 배양물로부터 직접 분리될 수 있다. 구체 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하는 생체내 반감기가 감소된 Fab 및 F(ab')₂ 단편은 미국 특허 번호 5,869,046에 기재되어 있다.
- [0599] 일부 경우에, 항-mutCALR 항체는 미니바디이다. 항-mutCALR 항체의 미니바디는 다이아바디, 단쇄(scFv) 및 단쇄(Fv)₂(scFv)₂이다.
- [0600] "다이아바디"는 유전자 융합에 의해 구축된 2가 미니바디이다(예를 들어, 문헌[Holliger, P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 90:6444-6448 (1993); EP 404,097]; WO 93/11161 참조). 다이아바디는 2개의 폴리펩타이드 사슬로 구성된 이량체이다. 다이아바디의 각 폴리펩타이드 사슬의 VL 및 VH 도메인은 링커에 의해 결합된다. 링커를 구성하는 아미노산 잔기의 수는 2 내지 12개의 잔기(예를 들어, 3 내지 10개의 잔기 또는 5 또는 약 5개의 잔기)일 수 있다. 다이아바디에서 폴리펩타이드의 링커는 전형적으로 너무 짧아서 VL과 VH가 서로 결합할 수 없다. 따라서, 동일한 폴리펩타이드 사슬에 인코딩된 VL 및 VH는 단쇄 가변 영역 단편을 형성할 수 없지만, 대신에 다른 단쇄 가변 영역 단편과 이량체를 형성한다. 그 결과, 다이아바디는 2개의 항원-결합 부위를 갖는다.
- [0601] scFv는 VH와 VL을 링커로 연결함으로써 얻어진 단쇄 폴리펩타이드 항체이다(예를 들어, 문헌[Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 85:5879-5883 (1988); 및 Plickthun, "The Pharmacology of Monoclonal Antibodies" Vol.113, Ed Resenbarg and Moore, Springer Verlag, New York, pp.269-315, (1994)] 참조). 연결되는 VH와 VL의 순서는 특별히 제한되지 않으며, 이들은 임의의 순서로 배열될 수 있다. 배열의 예는 다음을 포함한다: [VH] 링커 [VL]; 또는 [VL] 링커 [VH]. scFv의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인은 본 명세서에 기재된 임의의 항-mutCALR 항체로부터 유래될 수 있다.

- [0602] $sc(Fv)_2$ 는 2개의 VH와 2개의 VL이 링커로 연결되어 단쇄를 형성하는 미니바디이다(Hudson, et al., J. Immunol. 방법s, (1999) 231: 177-189 (1999)). $sc(Fv)_2$ 는, 예를 들어, $scFv$ 를 링커로 연결함으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 $sc(Fv)_2$ 는 바람직하게는 단쇄 폴리펩타이드의 N 말단에서 시작하여, 2개의 VH와 2개의 VL이 VH, VL, VH, VL([VH] 링커 [VL] 링커 [VH] 링커 [VL])의 순서로 배열되지만; 그러나 2개의 VH와 2개의 VL의 순서는 위의 배열에 제한되지 않고 임의의 순서로 배열될 수 있는 항체를 포함한다.
- [0603] 일부 경우에, 항-mutCALR 항체는 이중특이적 항체이다. 이중특이적 항체는 적어도 2개의 상이하나 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 항체이다. 예시적인 이중특이적 항체는 mutCALR 단백질의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이러한 다른 항체는 mutCALR 결합 부위를 또 다른 항원에 대한 결합 부위와 조합될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 이의 저분자량 형태(예를 들어, $F(ab')_2$ 이중특이적 항체, $sc(Fv)_2$ 이중특이적 항체, 다이아바디 이중특이적 항체)로 제조될 수 있다.
- [0604] 전장 이중특이적 항체의 전통적인 생산은 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 공동발현에 기초하며, 여기서 2개의 사슬은 상이한 특이성을 갖는다(Millstein et al., Nature, 305:537-539 (1983)). 상이한 접근법에서, 원하는 결합 특이성을 갖는 항체 가변 도메인이 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다. 면역글로불린 중쇄 융합체 및 원하는 경우 면역글로불린 경쇄를 인코딩하는 DNA를 별도의 발현 벡터에 삽입하고 적합한 숙주 세포에 공동 형질감염시킨다. 이는 3개의 폴리펩타이드 단편의 비율을 조정하는데 더 큰 유연성을 제공한다. 그러나, 적어도 2개의 폴리펩타이드 사슬을 동일한 비율로 발현시켜 높은 수율을 얻을 경우, 2개 또는 모든 3개의 폴리펩타이드 사슬에 대한 코딩 서열을 단일 발현 벡터에 삽입하는 것이 가능하다.
- [0605] 미국 특허 번호 5,731,168에 기재된 또 다른 접근법에 따르면, 한 쌍의 항체 분자 사이의 경계면을 조작하여 재조합 세포 배양물로부터 회수되는 이중이량체의 비율을 최대화할 수 있다. 바람직한 인터페이스는 CH3 도메인의 적어도 일부를 포함한다. 이 방법에서, 제1 항체 분자의 경계면으로부터 하나 이상의 작은 아미노산 측쇄는 더 큰 측쇄(예를 들어, 티로신 또는 트립토판)로 대체된다. 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 것(예를 들어, 알라닌 또는 트레오닌)으로 대체함으로써 큰 측쇄(들)와 동일하거나 유사한 크기의 보상성 "공동(cavity)"이 제2 항체 분자의 경계면에 생성된다. 이는 동종이량체와 같은 다른 원치 않는 최종 생성물에 비해 이중이량체의 수율을 증가시키는 메커니즘을 제공한다.
- [0606] 이중특이적 항체는 가교결합된 항체 또는 "이중접합체" 항체를 포함한다. 예를 들어, 이중접합체의 항체 중 하나는 아비딘에 커플링되고 다른 하나는 비오틴에 커플링될 수 있다. 이중접합체 항체는 임의의 편리한 가교결합 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0607] "다이아바디" 기술은 이중특이적 항체 단편을 만들기 위한 대체 메커니즘을 제공한다. 단편은 링커에 의해 VL에 연결된 VH를 포함하는데, 이는 너무 짧아서 동일한 사슬의 두 도메인 사이에 쌍을 이룰 수 없다. 따라서, 하나의 단편의 VH 및 VL 도메인은 또 다른 단편의 상보적인 VL 및 VH 도메인과 쌍을 이루게 되어 2개의 항원-결합 부위를 형성하게 된다.
- [0608] 소정의 실시형태에서, 이중특이적 항-mutCALR 항체는 이중파라토프 항체이다. 이중파라토프 항체는 동일한 표적 항원(예를 들어, mutCALR 도메인의 C-말단) 상의 2개의 동일하지 않은 에피토프(중첩 또는 비중첩 에피토프)를 인식하는 항체이다. 이중파라토프 항-mutCALR 항체는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍 또는 1개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중파라토프 항-mutCALR 항체는 1개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중파라토프 항-mutCALR 항체는 1개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍을 포함하는 전장 항체이다.
- [0609] 일부 경우에, 항-mutCALR 항체는 다가 항체이다. 다가 항체는 항체가 결합하는 항원을 발현하는 세포에 의해 2가 항체보다 더 빨리 내재화(및/또는 이화)될 수 있다. 본 명세서에 기재된 항체는 3개 이상의 항원 결합 부위를 갖는 다가 항체(예를 들어, 4가 항체)일 수 있으며, 이는 항체의 폴리펩타이드 사슬을 인코딩하는 핵산의 재조합 발현에 의해 용이하게 생산될 수 있다. 다가 항체는 이량체화 도메인 및 3개 이상의 항원 결합 부위를 포함할 수 있다. 예시적인 이량체화 도메인은 Fc 영역 또는 힌지 영역을 포함한다(또는 이로 이루어진다). 다가 항체는 3 내지 약 8(예를 들어, 4)개의 항원 결합 부위를 포함할 수 있다(또는 이로 이루어질 수 있다). 다가 항체는 선택적으로 적어도 1개의 폴리펩타이드 사슬(예를 들어, 적어도 2개의 폴리펩타이드 사슬)을 포함하며, 여기서 폴리펩타이드 사슬(들)은 2개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 폴리펩타이드 사슬(들)은 $VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc$ 를 포함할 수 있으며, 여기서 $VD1$ 은 제1 가변 도메인이고, $VD2$ 는 제2 가변 도메인이고,

Fc는 Fc 영역의 폴리펩타이드 사슬이고, X1 및 X2는 아미노산 또는 펩타이드 스페이서를 나타내고, n은 0 또는 1이다.

[0610] 일부 경우에, 항-mutCALR 항체는 접합된 항체이다. 본 명세서에 개시된 항체는 접합된 항체일 수 있는데, 이는 중합체(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), PEG로 변형된 폴리에틸렌이민(PEI)(PEI-PEG), 폴리글루탐산(PGA)(N-(2-하이드록시프로필) 메타크릴아마이드(HPMA) 공중합체), 하이알루론산, 방사성 물질(예를 들어, ⁹⁰Y, ¹³¹I), 형광 물질, 발광 물질, 합텐, 효소, 금속 킬레이트, 약물 및 독소(예를 들어, 칼리키아마이신, 슈도모나스 엑소톡신 A, 리신(ricin)(예를 들어, 데글리코실화 리신 A쇄) 및 아우리스타틴(예를 들어, 아우리스타틴 E 또는 아우리스타틴 F))와 같은 거대분자 물질을 포함하는 다양한 분자에 결합된다.

[0611] 일 실시형태에서, 항-mutCALR 항체의 세포독성 작용 및 결과적으로 이의 치료 효과를 개선하기 위하여, 항체는 방사성 동위원소 및 세포독성제를 포함하는 독성이 높은 물질과 접합된다. 이들 접합체는 표적 부위(즉, 항체에 의해 인식되는 항원을 발현하는 세포)에 선택적으로 독성 부하를 전달할 수 있는 반면, 항체에 의해 인식되지 않는 세포는 예비용이다. 독성을 최소화하기 위해, 접합체는 일반적으로 혈청 반감기가 짧은 분자(따라서, 무린(murine) 서열 및 IgG3 또는 IgG4 아이소타입의 사용)을 기반으로 조작된다.

[0612] 소정의 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는, 예를 들어, 혈액, 혈청 또는 다른 조직에서 순환계에서의 안정화 및/또는 체류를, 예를 들어, 적어도 1.5, 2, 5, 10 또는 50배 개선시키는 모이어티로 변형된다. 예를 들어, 항-mutCALR 항체는 중합체, 예를 들어, 폴리알킬렌 옥사이드 또는 폴리에틸렌 옥사이드와 같은 실질적으로 비항원성 중합체와 회합(예를 들어, 접합)될 수 있다. 적합한 중합체는 실질적으로 중량에 따라 달라질 것이다. 약 200 내지 약 35,000 달톤(또는 약 1,000 내지 약 15,000 및 2,000 내지 약 12,500) 범위의 수평균 분자량을 갖는 중합체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-mutCALR 항체는 수용성 중합체, 예를 들어, 친수성 폴리비닐 중합체, 예를 들어, 폴리비닐알코올 또는 폴리비닐피롤리돈에 접합될 수 있다. 이러한 중합체의 예는 폴리알킬렌 옥사이드 동중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌화 폴리올, 이의 공중합체 및 이의 블록 공중합체를 포함하며, 단 블록 공중합체의 수용성이 유지된다. 추가의 유용한 중합체는 폴리옥시알킬렌, 예컨대, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 및 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 블록 공중합체; 폴리메타크릴레이트; 카보머; 및 분지형 또는 비분지형 다당류를 포함한다.

[0613] 위에서 기재된 접합된 항체는 본 명세서에 기재된 항체 각각 또는 이의 저분자량 형태에 화학적 변형을 수행함으로써 제조될 수 있다. 항체를 변형시키기 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, US 5,057,313 및 US 5,156,840 참조).

[0614] 항체 제조 방법

[0615] 항체는 박테리아 또는 진핵생물 세포에서 생산될 수 있다. 일부 항체, 예를 들어, Fab는 박테리아 세포, 예를 들어, 이. 콜라이 세포에서 생산될 수 있다. 항체는 또한 형질전환된 세포주(예를 들어, CHO, 293E, COS)와 같은 진핵생물 세포에서 생산될 수 있다. 또한, 항체(예를 들어, scFv)는 피키아(*Pichia*)(예를 들어, 문헌[Powers et al., J Immunol Methods. 251:123-35 (2001)] 참조), 한세놀라(*Hansenula*) 또는 사카로마이세스(*Saccharomyces*)와 같은 효모 세포에서 발현될 수 있다. 관심 항체를 생산하기 위하여, 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 구축하고, 발현 벡터에 도입하고 나서, 적합한 숙주 세포에서 발현시킨다. 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 재조합 발현 벡터를 준비하고, 숙주 세포를 형질감염시키고, 형질전환체를 선택하고, 숙주 세포를 배양하고, 항체를 회수한다.

[0616] 박테리아 세포(예를 들어, 이. 콜라이)에서 항체가 발현되어야 하는 경우, 발현 벡터는 박테리아 세포에서 벡터의 증폭을 허용하는 특성을 가져야 한다. 또한, JM109, DH5 α, HB101 또는 XL1-Blue와 같은 이. 콜라이가 숙주로서 사용되는 경우, 벡터는 프로모터, 예를 들어, lacZ 프로모터(Ward et al., 341:544-546 (1989), araB 프로모터(Better et al., Science, 240:1041-1043 (1988)) 또는 이. 콜라이에서 효율적인 발현을 허용할 수 있는 T7 프로모터를 가져야 한다. 이러한 벡터의 예는, 예를 들어, M13-시리즈 벡터, pUC-시리즈 벡터, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1(Pharmacia), "QIAexpress system"(QIAGEN), pEGFP 및 pET(이 발현 벡터가 사용되는 경우, 숙주는 T7 RNA 중합효소를 발현하는 BL21인 것이 바람직함)를 포함한다. 발현 벡터는 항체 분비를 위한 신호 서열을 함유할 수 있다. 이. 콜라이의 주변세포질 내로의 생산을 위하여, pelB 신호 서열(Lei et al., J. Bacteriol., 169:4379 (1987))은 항체 분비를 위한 신호 서열로서 사용될 수 있다. 박테리아 발현을 위하여, 염화칼슘 방법 또는 전기천공 방법을 사용하여 발현 벡터를 박테리아 세포에 도입할 수 있다.

[0617] 항체가 CHO, COS 및 NIH3T3 세포 등의 동물 세포에서 발현되어야 할 경우, 발현 벡터는 이들 세포에서의 발현에

필요한 프로모터, 예를 들어, SV40 프로모터(Mulligan et al., Nature, 277:108 (1979)), MMLV-LTR 프로모터, EF1 α 프로모터(Mizushima et al., Nucleic Acids Res., 18:5322 (1990)) 또는 CMV 프로모터를 포함한다. 면역 글로불린 또는 이의 도메인을 인코딩하는 핵산 서열 이외에, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열(예를 들어, 복제 기점) 및 선택 가능한 마커 유전자와 같은 추가의 서열을 보유할 수 있다. 선택 가능한 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선별을 용이하게 한다(예를 들어, 미국 특허 번호 4,399,216, 4,634,665 및 5,179,017). 예를 들어, 전형적으로 선택 가능한 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포에 G418, 하이그로마이신 또는 메토평렉세이트와 같은 약물에 대한 내성을 부여한다. 선택 가능한 마커를 갖는 벡터의 예는 pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV 및 pOP13을 포함한다.

[0618] 일 실시형태에서, 항체는 포유동물 세포에서 생산된다. 항체를 발현하기 위한 예시적인 포유동물 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO 세포)(DHFR 선택 가능한 마커와 함께 사용되는, 문헌[Urlaub and Chasin (1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220]에 기재된 dhfr- CHO 세포 포함, 예를 들어, 문헌[Kaufman and Sharp (1982) Mol. Biol. 159:601-621]에 기재된 바와 같음), 인간 배아 신장 293 세포s(예를 들어, 293, 293E, 293T), COS 세포, NIH3T3 세포, 림프구 세포주, 예를 들어, NS0 골수종 세포 및 SP2 세포, 및 트랜스제닉 동물, 예를 들어, 트랜스제닉 포유동물로부터의 세포를 포함한다. 예를 들어, 세포는 유방 상피 세포이다.

[0619] 항체 발현을 위한 예시적인 시스템에서, 항-mutCALR 항체의 항체 중쇄와 항체 경쇄 둘 다를 인코딩하는 재조합 발현 벡터는 인산칼슘-매개 형질감염에 의해 dhfr- CHO 세포에 도입된다. 재조합 발현 벡터 내에서, 항체 중쇄 및 경쇄 유전자는 각각 인핸서/프로모터 조절 요소(예를 들어, SV40, CMV, 아데노바이러스 등으로부터 유래된, 예컨대, CMV 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 요소 또는 SV40 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 요소)에 작동 가능하게 연결되어 유전자의 높은 수준의 전사를 유도한다. 재조합 발현 벡터는 또한 DHFR 유전자를 보유하며, 이는 메토평렉세이트 선택/증폭을 사용하여 벡터로 형질감염된 CHO 세포의 선택을 허용한다. 선택된 형질전환 숙주 세포는 항체 중쇄 및 경쇄의 발현을 허용하도록 배양되고, 항체는 배양 배지로부터 회수된다.

[0620] 항체는 또한 트랜스제닉 동물에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,849,992는 트랜스제닉 포유동물의 유전에서 항체를 발현시키는 방법을 기재하고 있다. 우유-특이적 프로모터와 관심 항체를 암호화하는 핵산과 분비를 위한 신호 서열을 포함하는 트랜스진이 구축된다. 이러한 트랜스제닉 포유동물의 암컷에 의해 생산된 우유는 그 안에서 분비되는 관심 항체를 포함한다. 항체는 우유로부터 정제될 수 있거나, 일부 용도에서는 직접 사용될 수도 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 핵산을 포함하는 동물도 제공된다.

[0621] 본 개시내용의 항체는 숙주 세포의 내부 또는 외부로부터(예컨대 배지로부터) 단리되고 실질적으로 순수하고 균질한 항체로서 정제될 수 있다. 항체 정제를 위하여 통상 사용되는 단리 및 정제 방법은 임의의 특정 방법으로 제한되지 않는다. 항체는, 예를 들어, 칼럼 크로마토그래피, 여과, 한외여과, 염석, 용매 침적, 용매 추출, 증류, 면역침전, SDS-폴리아크릴아마이드 겔 전기영동, 등전점 포커싱, 투석 및 재결정화를 적절하게 선택하고 조합함으로써 단리되고 정제될 수 있다. 크로마토그래피는, 예를 들어, 친화도 크로마토그래피, 이온교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 겔 여과, 역상 크로마토그래피 및 흡착 크로마토그래피를 포함한다 (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). 크로마토그래피는 HPLC 및 FPLC와 같은 액상 크로마토그래피를 사용해서 수행될 수 있다. 친화성 크로마토그래피에 사용되는 칼럼은 단백질 A 칼럼과 단백질 G 칼럼을 포함한다. Protein A 칼럼을 사용하는 칼럼은 Hyper D, POROS 및 Sepharose FF(GE Healthcare Biosciences)를 포함한다. 본 개시내용은 또한 이들 정제 방법을 사용하여 고도로 개선된 항체를 포함한다.

[0622] **폴리뉴클레오타이드, 발현 벡터 및 세포**

[0623] 본 개시내용은 또한 항-mutCALR 항체 또는 이의 일부(예를 들어, VH, VL, HC 또는 LC)를 인코딩하는 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드 및 벡터를 제공한다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드는 RNA 형태 또는 DNA의 형태일 수 있다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 DNA이다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 상보성 DNA(cDNA)이다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 RNA이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드는 단리된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 폴리뉴클레오타이드는 정제된다.

[0624] 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH(예를 들어, 표 1 내지 5 참조)를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL(예를 들어, 표 1 내지 표 5 참조)를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH를 포함하는 중쇄(예를 들어, 표 1 내지 표 5 참조)를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 본 명

세서에 기재된 임의의 항체의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL을 포함하는 경쇄(예를 들어, 표 1 내지 표 5 참조)를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0625] 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는, (i) 제1 폴리펩타이드를 인코딩하는 제1 핵산 서열(여기서 제1 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH(예를 들어, 표 1 내지 표 5 참조)를 인코딩함); 및 (ii) 제2 폴리펩타이드를 인코딩하는 제2 핵산 서열(여기서 제2 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL(예를 들어, 표 1 내지 표 5 참조)을 인코딩함)을 포함한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는, (i) 제1 폴리펩타이드를 인코딩하는 제1 핵산 서열(여기서 제1 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH를 포함하는 중쇄(예를 들어, 표 1 내지 표 5 참조)를 포함함); 및 (ii) 제2 폴리펩타이드를 인코딩하는 제2 핵산 서열(여기서 제2 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 임의의 항체의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL을 포함하는 경쇄(예를 들어, 표 1 내지 표 5 참조)를 포함함)을 포함한다. 일부 경우에, 제1 핵산은 제1 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, 제2 핵산은 제2 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0626] 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 VH 또는 이의 변이체(예를 들어, 표 4 내지 표 5 참조)를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 165 내지 208 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 165 내지 208 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 비해서 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 165 내지 208 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0627] 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 VL 또는 이의 변이체(예를 들어, 표 4 내지 표 5 참조)를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 264 내지 318 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 264 내지 318 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 비해서 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 264 내지 318 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 인코딩한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0628] 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는, (i) 제1 폴리펩타이드를 인코딩하는 제1 핵산(여기서 제1 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 VH 또는 이의 변이체(예를 들어, 표 4 내지 표 5 참조)를 포함함); 및 (ii) 제2 폴리펩타이드를 인코딩하는 제2 핵산(여기서 제2 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 VL 또는 이의 변이체(예를 들어, 표 4 내지 표 5 참조)를 포함함)을 포함한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는, (i) 제1 폴리펩타이드를 인코딩하는 제1 핵산 서열(여기서 제1 폴리펩타이드는 서열번호 165 내지 208 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함함) 및 (ii) 제2 폴리펩타이드를 인코딩하는 제2 핵산 서열(여기서 제2 폴리펩타이드는 서열번호 264 내지 318 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함함)을 포함한다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오타이드는, (i) 제1 폴리펩타이드를 인코딩하는 제1 핵산 서열(여기서 제1 폴리펩타이드는 서열번호 165 내지 208 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 비해서 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실을 갖는 아미노산 서열을 포함함); 및 (ii) 제2 폴리펩타이드를 인코딩하는 제2 핵산 서열(여기서 제2 폴리펩타이드는 서열번호 264 내지 318 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열에 비해서 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개)의 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실을 갖는 아미노산 서열을 포함함)을 포함한다. 일부 경우에, 제1 핵산은 서열번호 165 내지 208 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 인코딩하고 제2 핵산은 서열번호 264 내지 318 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열을 인코딩한다. 일부 경우에, 제1 핵산은 제1 프로모터에 작동 가능하게 연결되고, 제2 핵산은 제2 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0629] 또한 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체 또는 이의 일부(예를 들어, VH, VL, HC 및/또는 LC)를 인코딩하는 발현 벡터가 제공된다. 또한 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터가 제공된다. 다양한 유형의 발현 벡터가 당업계에 공지되어 있고, 본 명세서에 기재

되어 있다.

- [0630] 또한 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체를 포함하는 세포가 제공된다. 또한 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포가 제공된다. 또한 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 발현 벡터를 포함하는 세포가 제공된다. 다양한 유형의 세포가 당업계에 공지되어 있고, 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0631] **적응증**
- [0632] 본 개시내용의 항-mutCALR 항체는 mutCALR의 활성을 저해하고, MPL의 하류의 하나 이상의 신호전달 경로의 활성을 저해하고, 종양원성 세포 증식을 저해하고, MPL의 이량체화를 저해하고, mutCALR에 대한 결합에 대해서 MPL과 경쟁할 수 있거나 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0633] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, mutCALR에 대한 결합에 대해서 MPL과 경쟁하는 항-mutCALR 항체는, 항-mutCALR 항체가 MPL보다 더 큰 친화도로 mutCALR에 결합하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 MPL보다 약 10배, 50배, 100배, 500배 또는 1000배 더 큰 친화도로 mutCALR에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 MPL보다 약 10배, 50배, 100배, 500배 또는 1000배 적은 IC₅₀으로 mutCALR에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 약 0.1 내지 1nM의 IC₅₀으로 mutCALR에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-mutCALR 항체는 약 0.1nM, 0.2nM, 0.3nM, 0.4nM, 0.5nM, 0.6nM, 0.7nM, 0.8nM, 0.9nM 또는 1nM의 IC₅₀으로 mutCALR에 결합한다.
- [0634] 따라서, 본 명세서에 기재된 항체 또는 조성물은, 본 명세서에 기재된 유효량의 항체를 투여함으로써 저해를 필요로 하는 개체/환자에서 mutCALR의 활성을 저해하는 방법, MPL의 하류의 하나 이상의 신호전달 경로의 활성을 저해하는 방법, 종양원성 세포 증식을 저해하는 방법, MPL의 이량체화를 저해하는 방법, mutCALR에 대한 MPL의 결합을 저해하는 방법 또는 이들의 조합에서 사용될 수 있다.
- [0635] MPL의 하류의 신호전달 경로의 비제한적인 예는 야누스 티로신 키나제(JAK) 및 신호 변환자 및 전사 활성화자(STAT) 신호전달, 미토겐-활성화 단백질 키나제(MEK) 및 세포의 신호-조절 키나제(ERK) 신호전달, 세린/트레오닌 키나제(AKT) 신호전달, 및 라파마이신의 포유동물 표적(mTOR) 신호전달을 포함한다.
- [0636] 본 개시내용의 또 다른 양상은 치료적 유효량 또는 용량의 본 개시내용의 하나 이상의 항체 또는 이의 약제학적 조성물을 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여함으로써 개체(예를 들어, 환자)에서 mutCALR-연관 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. mutCALR-연관 질환 또는 장애는 mutCALR의 발현 또는 활성과 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 임의의 질환, 장애 또는 병태를 포함할 수 있다.
- [0637] 본 개시내용의 또 다른 양상은 치료적 유효량 또는 용량의 본 개시내용의 하나 이상의 항체 또는 이의 약제학적 조성물을 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여함으로써 개체(예를 들어, 환자)에서 골수증식성 신생물을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0638] 골수증식성 신생물의 비제한적인 예는 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 원발성 골수섬유화증, 본태성 혈소판증가증, 만성 호중구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 골수증식성 신생물, 및 환상 적철모구와 함께 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군, 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군 및 과잉 모세포와 함께 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군을 비롯한 골수이형성증후군을 포함한다.
- [0639] 본 명세서에 개시된 항-mutCALR 항체는 골수증식성 신생물을 단독으로 또는 다른 요법과 조합하여 치료하기 위하여 사용될 수 있거나, 골수증식성 신생물의 치료용 의약의 제조를 위하여 단독으로 또는 다른 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 다른 요법의 비제한적인 예는 JAK 저해제(예를 들어, 룩솔리티닙, 이타티시닙), PI3K 저해제(예를 들어, 파사클리닙), 표준 치료요법(예를 들어, IFN-알파, 하이드록시우레아, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 안드로겐, 에리트르포이에틴 자극제, 화학요법제) 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0640] 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 JAK 저해제의 비제한적인 예는 미국 특허 번호 7,335,667; 미국 특허 번호 9,359,358; 미국 특허 번호 8,691,807; 미국 특허 번호 9,181,271; 및 미국 특허 번호 9,034,884에 제공되며, 이들의 각각은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.
- [0641] 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 PI3K 저해제의 비제한적인 예는 미국 특허 번호 9,108,984; 미국 특허 번호 9,062,055; 미국 특허 번호 8,759,359; 및 미국 특허 번호 9,434,746에 제공되며, 이들의 각각은 전

문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

- [0642] 호환 가능하게 사용되는 용어 "개체" 또는 "환자" 또는 "대상체"는, 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영양류를 비롯한 모든 동물을 지칭하며, 가장 바람직하게는 인간(즉, 인간 대상체)이다.
- [0643] 어구 "치료적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 기타 임상의가 추구하는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도해내는 활성 항체 또는 약제학적 제제의 양을 지칭한다.
- [0644] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 저해하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체의 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것(즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발생을 저지하는 것); (2) 질환을 개선하는 것; 예를 들어, 질환의 중증도를 감소시키는 것과 같이 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체의 질환, 병태 또는 장애를 개선하는 것(즉, 병리 및/또는 증상을 역전시키는 것) 중 하나 이상을 지칭한다.
- [0645] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항체는 본 명세서에 언급된 임의의 질환의 발병 위험을 예방하거나 감소시키는 데 유용하며; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애에 걸리기 쉽지만 아직 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내지는 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애가 발생할 위험을 예방하거나 감소시키는 것이다.
- [0646] **약제학적 조성물**
- [0647] 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애를 치료하기 위해 대상체에게 투여하기 위한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 전형적으로, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 생리학적으로 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 산 부가염 또는 염기 부가염을 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Berge, S.M., et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19] 참조).
- [0648] 약제학적 제형은 잘 확립된 기술분야이고, 예를 들어, 문헌[Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN: 0683306472); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999) (ISBN: 0683305727); 및 Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3rd ed. (2000) (ISBN: 091733096X)]에 추가로 기재되어 있다.
- [0649] 약제학적 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 액체 용액(예를 들어, 주사용 및 주입 가능 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 알약, 분말, 리포솜 및 좌약과 같은 액체, 반고체 및 고체 투여 형태를 포함한다. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료 용도에 따라서 달라질 수 있다. 전형적으로 본 명세서에 기재된 제제를 위한 조성물은 주사 가능 또는 주입 가능 용액의 형태이다.
- [0650] 약제학적 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 액체 용액(예를 들어, 주사용 및 주입용 용액), 분산액 또는 현탁액 및 리포솜과 같은 액체, 반고체 및 고체 투여 형태를 포함한다. 적합한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료 용도에 따라 달라질 수 있다. 전형적으로 본 명세서에 기재된 제제를 위한 조성물은 주사 가능 또는 주입 가능 용액의 형태이다.
- [0651] 조성물은 용액, 마이크로에멀션, 분산액, 리포솜, 또는 고농도에서 안정한 저장에 적합한 기타 정렬된 구조로 또는 동결건조 제제로 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 용액은 위에서 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체를 필요한 양으로 혼입시키고 나서, 여과 멸균시켜 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 기본 분산 매질 및 위에 열거된 것 중 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 비히클에 본 명세서에 기재된 제제를 혼입시켜 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 이전에 멸균 여과된 용액으로부터 본 명세서에 기재된 제제의 분말에 더해서 임의의 추가로 원하는 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다. 주사 가능한 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 모노스테아레이트 염을 조성물에 포함시킴으로써 이루어질 수 있다.
- [0652] 항-mutCALR 항체는 또한 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 제조된 리포솜으로 제형화될 수 있다.
- [0653] 피하 투여용으로 제형화된 약제학적 조성물은 대상체가 이 약제학적 조성물을 자가 투여할 수 있기 때문에 일부 상황에 적합할 수 있다. 피하 투여를 위한 약제학적 제형은 아르기닌-HCl, 히스티딘 및/또는 폴리소르베이트를

포함하는 단백질 제형을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 항-mutCALR 항체에 대한 증가된 역가, 개선된 혈청 반감기 또는 향상된 용해도를 부여할 수 있다.

[0654] **투여**

[0655] 항-mutCALR 항체는 대상체, 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 인간 대상체에게 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 많은 응용 분야에서, 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입(IV), 피하 주사(SC), 복강내(IP) 또는 근육내 주사일 수 있다.

[0656] 항체의 투여 경로 및/또는 방식은, 예를 들어, 종양을 시각화하기 위해, 예를 들어, 단층 촬영 영상을 사용하여, 예를 들어, 대상체를 모니터링함으로써 개별 사례에 맞게 조정될 수도 있다.

[0657] 항-mutCALR 항체는 고정 용량으로 또는 mg/kg 환자 체중 용량으로 투여될 수 있다. 항-mutCALR 항체에 대한 항체 생성을 줄이거나 방지하기 위해 용량이 선택될 수도 있다. 투여 요법은 원하는 반응, 예를 들어, 치료 반응 또는 조합 치료 효과를 제공하도록 조정된다. 일반적으로, 항-mutCALR 항체(및 선택적으로 제2 제제)의 용량은 생체 이용 가능한 양으로 제제를 대상체에게 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0658] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 투여 단위 형태 또는 "고정 투여량" 또는 "고정 용량"은 치료할 대상체에 대한 단위 투여량으로 적합화된 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 관련하여 그 리고 선택적으로 다른 제제와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 단일 또는 다중 투여량이 제공될 수도 있다. 대안적으로 또는 부가적으로, 항체는 연속 주입을 통해 투여될 수 있다.

[0659] 본 개시내용은 또한 항-mutCALR 항체 또는 이의 약제학적 제형의 하나 이상의 용기를, 선택적으로 질환 또는 장애의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 예방제 또는 치료제, 및 선택적으로 항-mutCALR 항체 또는 이의 약제학적 제형의 사용 지침과 함께 포함하는 키트를 제공한다.

[0660] 항-mutCALR 항체의 사용과 관련된 지침은 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 일정 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중 용량 패키지) 또는 하위 단위 용량일 수 있다. 본 개시내용의 키트에 제공된 지침은 전형적으로 라벨 또는 패키지 삽입물 상의 서면 지침이다. 라벨 패키지 삽입물은 항-mutCALR 항체가 골수증식성 신생물의 치료, 발병 지연 및/또는 완화에 사용되는 것을 나타낸다.

[0661] **검출 및 진단**

[0662] 돌연변이 CALR은 골수증식성 신생물을 가진 대상체의 생물학적 샘플에서 검출될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 양상은 대상체의 생물학적 샘플에서 CALR 엑손 9 돌연변이를 검출하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 골수증식성 신생물을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터 생물학적 샘플을 얻는 단계 및 mutCALR 단백질이 생물학적 샘플에 존재하는 경우 항-mutCALR 항체가 mutCALR 단백질에 결합하도록 샘플을 본 명세서에 기재된 mutCALR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0663] 본 개시내용의 또 다른 양상은 골수증식성 신생물을 갖는 대상체를 진단하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 골수증식성 신생물을 갖거나 가질 것으로 의심되는 대상체로부터 생물학적 샘플을 얻는 단계 및 mutCALR 단백질이 생물학적 샘플에 존재하는 경우 항-mutCALR 항체가 mutCALR 단백질에 결합하도록 샘플을 본 명세서에 기재된 mutCALR 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0664] 생물학적 샘플은 혈액 샘플, 골수 샘플 또는 혈청 샘플일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 신선하거나 냉동된 것이다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은, 예를 들어, 포름알데하이드 또는 파라포름알데하이드에 고정된다.

[0665] 본 발명의 방법으로 진단될 수 있는 골수증식성 신생물의 비제한적인 예는 만성 골수성 백혈병, 진성 적혈구증가증, 원발성 골수섬유화증, 본태성 혈소판증가증, 만성 호중구 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 호산구성 백혈병, 만성 골수단핵구 백혈병, 골수증식성 신생물, 및 환상 적철모구와 함께 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군, 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군 및 과잉 모세포와 함께 불응성 빈혈을 동반하는 골수이형성증후군을 비롯한 골수이형성증후군을 포함한다.

[0666] 본 발명의 검출 또는 진단 방법에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체는 또한 검출 가능한 표지를 포함할 수 있다(예를 들어, 이에 접합될 수 있다). 적합한 검출 가능한 표지는 방사성동위원소, 나노입자,

형광 화합물, 생물발광 화합물, 화학발광 화합물, 금속 키레이터, 자성 비드, 금속 비드, 콜로이드 입자, 형광 염료, 전자 밀도 시약, 효소(예를 들어, ELISA에서 사용되는 바와 같음), 비오틴, 디콕시게닌 또는 합텐을 포함한다. 진단제를 항체에 접합시키는 적합한 기술은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Jazayeri et al., Sensing and Bio-Sensing Research (2016); 9:17-22 및 Balasubramanya, Mater. Methods (2018); 8:2670] 참조).

[0667] mutCALR 단백질에 결합된 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체는, 표지되는 표지되지 않든지 간에, 면역조직화학(IHC), 면역세포화학, 웨스턴 블롯 또는 ELISA 면역검정과 같은 면역학적 기술; 젤- 또는 블롯-기반 방법; 질량 분석; 유세포분석; 또는 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 비롯한 임의의 적합한 검출 방법에 의해 검출될 수 있다.

[0668] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 항-mutCALR 항체 또는 이의 진단 제형의 하나 이상의 용기, 및 선택적으로 mutCALR 엑손 9 돌연변이를 검출하거나 또는 골수증식성 신생물을 진단하기 위하여 항-mutCALR 항체 또는 이의 진단 제형을 사용하기 위한 지침을 포함하는 골수증식성 신생물의 진단용 키트를 제공한다.

[0669] 다음은 본 발명의 실시예이다. 이는 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0670] 실시예

[0671] 이하의 실시예는 청구된 발명을 더 잘 예시하기 위해 제공되며 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 특정 재료가 언급되는 정도는 단지 예시를 위한 것이며 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다. 당업자라면 독창적인 능력을 행사하지 않고 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 동등한 수단이나 반응물을 개발할 수 있다.

[0672] 실시예 1: 항-mutCALR 항체의 생성

[0673] 항-인간 mutCALR 단클론성 항체를 생성하기 위하여, 마우스를 인간 MPL을 인코딩하는 하나의 플라스미드와 인간 유형 1 mutCalR을 인코딩하는 제2 플라스미드로 면역화시켰다. 돌연변이 CalR 및 MPL에 대한 서열을 pVAC2 발현 플라스미드(Invivogen)에 클로닝시켰다. 벡터에 사용된 뉴클레오타이드 서열뿐만 아니라 인코딩된 단백질의 서열은 아래에 나타낸다.

[0674] 인간 MPL 뉴클레오타이드 서열:

[0675] ATGCCCTCCTGGGCCCTCTTCATGGTCACCTCCTGCCTCCTCCTGGCCCTCAAAACCTGGCCCAAGTCAGCAGCCAAGATGTCTCCTTGCTGGCATCAGAC
TCAGAGCCCCGAAGTGTCTCCCGAACATTTGAGGACCTCACTTGCTTCTGGGATGAGGAAGAGGCAGCGCCAGTGGGACATACCAGCTGTGTATGCC
TACCCGCGGGAGAAGCCCGTGTGCCCCCTGAGTTCAGAGCATGCCCCACTTTGGAACCCGATACGTGTGCCAGTTTCCAGACCAGGAGGAAGTGCCT
CTCTTCTTTCCGTGCACCTCTGGGTGAAGAATGTGTTCTAAACCAGACTCGGACTCAGCGAGTCTCTTTGTGGACAGTGTAGGCTGCCGGCTCCCCC
AGTATCATCAAGGCCATGGGTGGGAGCCAGCCAGGGAACTTCAGATCAGCTGGGAGGAGCCAGCTCCAGAAATCAGTGATTTCTGAGGTACGAACTCCGC
TATGGCCCCAGAGATCCCAAGAACTCCACTGGTCCACGGTCATACAGCTGATTGCCACAGAACTGCTGCCCTGCTCTGCAGAGGCCTCACTCAGCCTCT
GCTCTGGACAGTCTCCATGTGCTCAGCCACAATGCCCTGGCAAGATGGACCAAGCAGACCTCCCCAAGTAGAGAAGCTTCAGCTCTGACAGCAGAGGGT
GGAAGCTGCCTCATCTCAGGACTCCAGCCTGGCAACTCCTACTGGCTGCAGTGCAGCGAACCTGATGGGATCTCCCTCGGTGGCTCCTGGGGATCCTGG
TCCCTCCCTGTGACTGTGGACCTGCCTGGAGATGCAGTGGCACTTGGACTGCAATGCTTTACCTTGGACCTGAAGAATGTTACCTGTCAATGGCAGCAACAG
GACCATGCTAGCTCCCAAGGCTTCTTACACAGCAGGCACGGTGTGCCCCAGAGACAGGTACCCCATCTGGGAGAACTGCAAGAGGAAGAGAAAACA
AATCCAGGACTACAGACCCACAGTTCTCTCGCTGCCACTTCAAGTCACGAAATGACAGCATTTACATCCTTGTGGAGGTGACCACAGCCCGGGTACT
GTTACAGCTACCTGGGCTCCCTTTCTGGATCCACCAGGCTGTGCGCTCCCCACCCAACTTGCACTGGAGGGAGATCTCCAGTGGGCATCTGGAATTG
GAGTGGCAGCACCATCGTCTGGGAGCCCAAGAGACCTGTTATCACTCCGATACACAGGAGAAGGCCATCAGGACTGGAAGGTGCTGGAGCCGCTCTC
GGGGCCCGAGGAGGGACCTGGAGCTGCGCCCGGATCTCGTACCGTTTACAGCTGCGCGCCAGGCTCAACGGCCCCACCTACCAAGGTCCCTGGAGCTCG
TGGTGGACCCAACTAGGTTGGAGACCGCCACCGAGACCGCTGGATCTCCTTGGTGACCGCTCTGCATCTAGTGCTGGGCCCTCAGCGCCGCTCTGGGCCCTG
CTGCTGTGAGGTGGCAGTTTCTGCACACTACAGGAGACTGAGCATGCCCTGTGGCCCTCACTTCCAGACCTGCACCGGGTCTAGGCCAGTACCTTAGG
GACACTGCAGCCCTGAGCCCGCCCAAGGCCACAGTCTCAGATACCTGTGAAGAAGTGAACCCAGCCTCCTTGAATCCTCCCAAGTCTCAGAGAGGACT
CCTTTGCCCTGTGTCTCTCCAGGCCAGATGGACTACCGAAGATTGCAGCCTTCTTGCTGGGGACCATGCCCTGTCTGTGTGCCACCCATGGCTGAG
TCAGGTCTGTGTACCAACCATTCCTACCTACCTAAGCTATTGGCAGCAGCCT(서열번호 323)

[0676] 인간 MPL 아미노산 서열:

[0677] MPSWALFMVTSCLLLAPQNLQVSSQVDSLLASDSEPLKCFSRFTFEDLTCFWDDEEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVR
LFFPLHLWVKNVFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPRDPKNSGTPTVIQLIATETCCPALQRPHSAS

ALDQSPCAQPTMPWQDGPQTSPSREASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGILSGGSWGSWSLPVTVDLPGDAVALGLQCFTLDLKNVTCQWQQQ
DHASSQGGFFYHSRARCPRDRYPWENCEEEETNPGLQTPQFSRCHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLEL
EWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEHQDWKVLPEPLGARGGTLELRPSRYRLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGL
LLLRWQFPAHYRRRLHALWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLGTMPLSVCPMAE
SGSCCTTHIANHSYLPYSWQQP(서열번호 324)

[0678] 인간 유형 1 mutCALR 뉴클레오타이드 서열:

[0679] ATGCTGCTATCCGTGCCGTGCTGCTCGGCCTCCTCGCCTGGCCGTCGCCGAGCCTGCCGTCTACTTCAAGGAGCAGTTTCTGGACGGAGACGGGTGGACT
TCCCGCTGGATCGAATCCAAACACAAGTCAGATTTTGGCAAATTCGTCTCAGTTCCGGCAAGTTCTACGGTGACGAGGAGAAAGATAAAGGTTTGCAGACA
AGCCAGGATGCACGCTTTTATGCTCTGTGCGCCAGTTTCGAGCCTTTTCAGCAACAAAGGCCAGACGCTGGTGGTGCAGTTCACGGTGAACATGAGCAGAAC
ATCGACTGTGGGGGGCGGTATGTGAAGCTGTTTCTAATAGTTTGGACCAGACAGACATGCACGGAGACTCAGAATACAACATCATGTTTGGTCCCGACATC
TGTGGCCCTGGCACCAGAAGGTTTCATGTCATCTTCAACTACAAGGGCAAGAAGCTGCTGATCAACAAGGACATCCGTGCAAGGATGATGAGTTTACACAC
CTGTACACACTGATTGTGCGGCCAGACAACCTATGAGGTGAAGATTGACAACAGCCAGGTGGAGTCCGGCTCCTTGAAGACGATTGGGACTTCTGCCA
CCCAAGAAGATAAAGGATCCTGATGCTTCAAAACCGGAAGACTGGGATGAGCGGGCCAAGATCGATGATCCACAGACTCCAAGCCTGAGGACTGGGACAAG
CCCGAGCATATCCCTGACCCTGATGCTAAGAAGCCCGAGGACTGGGATGAAGAGATGGACGAGAGTGGGAACCCCAAGTATTGAGAACCCTGAGTACAAG
GGTGAAGTGAAGCCCGGAGATCGACAACCCAGATTACAAGGGCACTTGGATCCACCCAGAAATTGACAACCCGAGTATTCTCCGATCCAGTATCTAT
GCCTATGATAACTTTGGCGTGTGGGCTGGACCTCTGGCAGGTCAAGTCTGGCACCATCTTTGACAACCTTCTCATCACCACGATGAGGCATACGCTGAG
GAGTTTGGCAACGAGACGTGGGGCGTAACAAAGGCAGCAGAGAAACAAATGAAGGACAAACAGGACGAGGAGCAGAGGACAAGGAGGATGATGAGGACAAAG
ATGAGGATGAGGAGGATGAGGAGGACAAGGAGGAAGATGAGGAGGAAGATGTCCCGGCCAGGCCAAGGACGAGCTGTAGAGAGGCCTGCCTCCAGGGCTGG
ACTGAGGCC(서열번호 325)

[0680] 인간 유형 I mutCALR 아미노산 서열:

[0681] MLLSVPLLLGLGLAVAEPVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSGKFYGDDEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQN
IDCGGYVKLFPNSLDQTMHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKENVL INKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLP
PKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPDTSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPIQNPEYKGEWKPRQIDNPDKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIY
AYDNFVGLGLDLWQKSGTIFDNFLITNDEAYAEFNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRRTTRKMRMRKMSPARPRTSCREACLQGW
TEA(서열번호 320)

[0682] 형질모세포는 유세포분석에 의해 마우스 비장 및 림프절로부터 단리되었다. 형질모세포의 항체 서열은 10x Genomics VH/VL 쌍 B 세포 시퀀싱을 사용하여 결정되었다. 뮤린 VH/VL 쌍은 huIgG1 Fc와 함께 키메라로서 발현 되었고 결합 및 기능성에 대해 테스트되었다. 클론 54로 지정된 항체가 이 과정에 의해 생산되었다.

[0683] 또한, 단일 공여체 및 다중 공여체 파지 디스플레이 라이브러리의 다중 선택 라운드는 문헌[Erasmus et al., Communications Biology 4, article no. 350 (2021)]의 방법에 따라서 수행되었다. 파지 라이브러리는 각 라운 드에서 MBP(Rockland Immunochemicals) 및 스트렙타비딘 비드(Thermo Fisher)를 사용하여 선택 해제된 비오틴 화된(biotinylated) MBP-mutCalR 유형 1 융합 단백질(Cepter Biopartners)에서 2회 또는 3회 동안 농축되었다 (예를 들어, 실시예 2 참조). 이어서, mutCalR에 대한 가장 강력한 특이적 농축을 나타내는 라이브러리 풀로부 터의 scFv 카세트를 효모 디스플레이 벡터에 재조합하여 효모 디스플레이 라이브러리를 생성하였다. 이들은 스 크램블링된 펩타이드 또는 올리고-라이신 펩타이드(Alamanda Polymers)를 사용하여 차단하거나 차단하지 않고 감소하는 농도의 MBP-mutCalR을 사용하여 4회에 걸쳐서 선택되었다. 최종 선택 라운드에서, 효모는 또한 비오틴 화된 mutCalR 긴 펩타이드(Biot-LC-MKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRRTTRKMRMRKMSPARPRTSSREASLQGWTEA; 서열번호 332) 또는 짧은 펩타이드(Biot-LC-MKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRRTTRK; 서열번호 333)에 대한 결합을 위하여 선택되었 다. 고유한 서열은 효모 콜로니의 Sanger 시퀀싱에 의해 최종 분류 결과로부터 얻어졌다. 스크리닝을 위하여, 이들 scFv를 인간 IgG1 발현 벡터에 클로닝하여 재형식화하고 나서, Expi293F 세포(Thermo Fisher, cat. #A14635) 상정액으로부터 발현 및 정제하였다. 이 실험에 사용된 MBP-mutCalR 유형 1 융합 단백질은 하기이다:

[0684] HHHHHHMKIEEGKLVIVINGDKGYNGLAEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGDGPDIFWAHDFRGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWD
AVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNKDLLPNPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYIDKDVGVNAGAKAGLTFLVD
LIKKNHNMADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPWAWSNIDTSKVNIGVTVLPTFGQGPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENLYLTDEGLEAVNKDKPL
GAVALKSYEEELAKDPRIAATMENAKQGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTNSSSLEVLVQFGPLNDIFEAQKIEWHEENLYFQGE
PAVYFKEQFLDGDGWTSRWIEKHKSDFGKFVLSGKFYGDDEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIIDCGGYVKLFPNSLDQTD
MHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGKENVL INKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPKKIKDPDASKPEDWDERA
KIDDPDTSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPPIQNPEYKGEWKPRQIDNPDKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDNFVGLGLDLWQKSGT

IFDNFLITNDEAYAEFGNETWGVTKAAEQMKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSCREACLGWTEA(서열번호 334)

[0685]

54개의 고유한 클론의 각각에 대한 6개의 CDR의 아미노산 서열은 표 1에 나타나 있다. 각 클론의 중쇄, VH, 경쇄 및 VL 서열은 표 4에 나타나 있다.

[0686]

식별된 3개의 클론(클론 6, 15 및 17)에 돌연변이를 도입하여 161개의 고유한 돌연변이 클론(클론 55 내지 215)을 생성하였다. 돌연변이 클론의 각각에 대한 6개의 CDR의 아미노산 서열은 표 2에 나타나 있다. 모 클론(클론 6, 15 및 17) 및 돌연변이 클론(클론 55 내지 215)의 경쇄 및 중쇄 서열은 표 5에 나타나 있다. 중쇄에 대한 이러한 돌연변이 중 하나인 N297A는, Fc 효과기 기능, 특히 ADCC가 제거되거나 실질적으로 제거된 Fc 효과기 기능 "널" 돌연변이를 초래했다. 실시예에서 활성 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, N297A Fc 효과기 널 돌연변이를 갖는 항체는 Fc 효과기 널 돌연변이가 없는 항체보다 mutCALR에 대해 일반적으로 증가된 결합 친화도를 갖는다.

표 1

CDR 서열					
클론 번호	그룹	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3	VL CDR1
1	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 26)
2	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 27)
3	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 8)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 28)
4	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 29)
5	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 30)
6	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 31)
7	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 32)
8	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 33)
9	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 34)
10	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 35)
11	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 36)
12	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 9)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 37)
13	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 38)
14	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 39)
15	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 40)
16	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 41)
17	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 42)
18	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 43)
19	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 44)
20	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 45)
21	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 46)
22	1	ELSMQ (서열번호 1)	GPEDICEPTVAERFG (서열번호 7)	SPQYDFDY (서열번호 18)	GNNTGSRVH (서열번호 47)

[0687]

23	1	ELSMO (사명번호 1)	GRTDDEGRTVAMERFOG (사명번호 7)	SPCQJPEFOTY (사명번호 10)	GANNIGKSNVH (사명번호 40)	DOSIDRES (사명번호 54)	QVWDSNOJLLE (사명번호 71)
24	1	ELSMO (사명번호 1)	GRTDQAGRTVAMERLOG (사명번호 10)	SPCQJPEFOTY (사명번호 10)	GANNIGKSNVH (사명번호 28)	DOSIDRES (사명번호 54)	QVWDSNOJLLE (사명번호 71)
25	1	ELSMO (사명번호 1)	GRTDQAGRTVAMERFOG (사명번호 7)	SPCQJPEFOTY (사명번호 10)	GANNIGKSNVH (사명번호 41)	DOSIDRES (사명번호 54)	QVWDSNOJLLE (사명번호 71)
26	1	ELSMO (사명번호 1)	GRTDQAGRTVAMERFOG (사명번호 7)	SPCQJPEFOTY (사명번호 10)	GANNIGKSNVH (사명번호 28)	DOSIDRES (사명번호 54)	QVWDSNOJLLE (사명번호 70)
27	1	ELSMO (사명번호 1)	GRTDQAGRTVAMERFOG (사명번호 7)	SPCQJPEFOTY (사명번호 10)	GANNIGKSNVH (사명번호 40)	DOSIDRES (사명번호 56)	QVWDSNOJLLE (사명번호 71)
28	1	ELSMO (사명번호 1)	GRTDQAGRTVAMERFOG (사명번호 7)	SPCQJPEFOTY (사명번호 10)	GANNIGKSNVH (사명번호 28)	DOSIDRES (사명번호 54)	QVWDSNOJLLE (사명번호 74)
29	1	ELSMO (사명번호 1)	GRTDQAGRTVAMERFOG (사명번호 7)	SPCQJPEFOTY (사명번호 10)	GANNIGKSNVH (사명번호 28)	DOSIDRES (사명번호 54)	QVWDSNOJLLE (사명번호 75)
30	1	ELSMO (사명번호 1)	GRTDQAGRTVAMERFOG (사명번호 7)	SPCQJPEFOTY (사명번호 10)	GANNIGKSNVH (사명번호 110)	DOSIDRES (사명번호 54)	QVWDSNOJLLE (사명번호 71)
31	2	DYFTH (사명번호 2)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 11)	FGGJLITDPEADFI (사명번호 19)	TGTSIDVGGZNYVS (사명번호 30)	DVAKRES (사명번호 59)	SVYTESSTHAW (사명번호 76)
32	2	DYFTH (사명번호 2)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 11)	FGGJLITDPEADFI (사명번호 19)	TGTSIDVGGZNYVS (사명번호 30)	DVAKRES (사명번호 55)	SVYTESSTFY (사명번호 77)
33	2	DYFTH (사명번호 2)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 11)	FGGJLITDPEADFI (사명번호 19)	AGTSGIDVGGZNYVS (사명번호 42)	DVAKRES (사명번호 59)	SVYTESSTHAW (사명번호 76)
34	2	DYFTH (사명번호 2)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 11)	FGGJLITDPEADFI (사명번호 19)	TGTSIDVGGZNYVS (사명번호 30)	DVAKRES (사명번호 55)	SVYTESSTFY (사명번호 78)
35	2	DYFTH (사명번호 2)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 12)	FGGJLITDPEADFI (사명번호 19)	AGTSGIDVGGZNYVS (사명번호 30)	DVAKRES (사명번호 55)	SVYTESSTFY (사명번호 77)
36	2	DYFTH (사명번호 2)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 11)	FGGJLITDPEADFI (사명번호 19)	AGTSGIDVGGZNYVS (사명번호 43)	DVAKRES (사명번호 59)	SVYTESSTFY (사명번호 79)
37	2	DYFTH (사명번호 2)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 11)	FGGJLITDPEADFI (사명번호 19)	TGTSIDVGGZNYVS (사명번호 30)	DVAKRES (사명번호 60)	SVYTESSTFY (사명번호 79)
38	3	SVYLS (사명번호 3)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 13)	ELSYGPE (사명번호 20)	QASQDTSNYLN (사명번호 44)	DASNLET (사명번호 61)	QOANSYFLE (사명번호 80)
39	3	SVYLS (사명번호 3)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 11)	ELSYGPE (사명번호 20)	QASQDTSNYLN (사명번호 45)	DASNLET (사명번호 61)	QOANSYFLE (사명번호 80)
40	4	ELSMO (사명번호 4)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 14)	ELSMOAGADAFDI (사명번호 21)	SGSSSNIGSYSVS (사명번호 46)	DNKIKRES (사명번호 62)	GTWDSISJHAW (사명번호 81)
41	4	ELSMO (사명번호 5)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 14)	ELSMOAGADAFDI (사명번호 21)	SGSSSNIGSYSVS (사명번호 46)	DNKIKRES (사명번호 62)	GTWDSISJHAW (사명번호 81)
42	4	ELSMO (사명번호 5)	LVDEDEGRTVAMERFOG (사명번호 14)	ELSMOAGADAFDI (사명번호 21)	SGSSSNIGSYSVS (사명번호 46)	DNKIKRES (사명번호 63)	GTWDSISJHAW (사명번호 81)
43	6	SVYLS (사명번호 3)	GRTDQAGRTVAMERFOG (사명번호 15)	SPTRSGGAWHYYGKDY (사명번호 22)	GANNIGKSNVH (사명번호 47)	QDSIKRES (사명번호 64)	QVWDSSTFY (사명번호 82)

44	6	SYAIS	GJIFJFGZANYAKRFVG	SEJRSQGWIMYYGMDV	GANNJHSZYH	QDHRFS	QWOSSTVV
		{서열번호 3}	{서열번호 15}	{서열번호 22}	{서열번호 48}	{서열번호 64}	{서열번호 83}
45	6	SYAIS	GJIFJFGZANYAKRFVG	SEJRSQGWIMYYGMDV	GANNJHSZYH	QDHRFS	QWOSSTVV
		{서열번호 3}	{서열번호 15}	{서열번호 22}	{서열번호 49}	{서열번호 65}	{서열번호 84}
46	6	SYAIS	GJIFJFGZANYAKRFVG	SEJRSQGWIMYYGMDV	GANNJHSZYH	QDHRFS	QWOSSTVV
		{서열번호 3}	{서열번호 15}	{서열번호 22}	{서열번호 48}	{서열번호 64}	{서열번호 85}
47	6	SYAIS	GJIFJFGZANYAKRFVG	SEJRSQGWIMYYGMDV	GANNJHSZYH	QDHRFS	QWOSSTVV
		{서열번호 3}	{서열번호 15}	{서열번호 22}	{서열번호 50}	{서열번호 65}	{서열번호 84}
48	6	SYAIS	GJIFJFGZANYAKRFVG	SEJRSQGWIMYYGMDV	GANNJHSZYH	QDHRFS	QWOSSTVV
		{서열번호 3}	{서열번호 15}	{서열번호 22}	{서열번호 28}	{서열번호 66}	{서열번호 86}
49	6	SYAIS	GJIFJFGZANYAKRFVG	SEJRSQGWIMYYGMDV	GANNJHSZYH	QDHRFS	QWOSSTVV
		{서열번호 3}	{서열번호 15}	{서열번호 22}	{서열번호 47}	{서열번호 64}	{서열번호 84}
50	6	SYAIS	GJIFJFGZANYAKRFVG	SEJRSQGWIMYYGMDV	GANNJHSZYH	QDHRFS	QWOSSTVV
		{서열번호 3}	{서열번호 15}	{서열번호 22}	{서열번호 118}	{서열번호 66}	{서열번호 87}
51	6	SYAIS	GJIFJFGZANYAKRFVG	SEJRSQGWIMYYGMDV	GANNJHSZYH	QDHRFS	QWOSSTVV
		{서열번호 3}	{서열번호 15}	{서열번호 22}	{서열번호 50}	{서열번호 64}	{서열번호 88}
52	12	ESGMH	LYDREKJETTVAERFVG	TIDUDYGV	QASQDJSNYH	DASNLEF	QOYNLEF
		{서열번호 5}	{서열번호 11}	{서열번호 23}	{서열번호 44}	{서열번호 61}	{서열번호 89}
53	13	ELSMH	GJIFJFGZANYAKRFVG	DIGGALFVY	TGNTWVANTDVS	DVARNFS	GJYVGNHRS
		{서열번호 5}	{서열번호 16}	{서열번호 24}	{서열번호 51}	{서열번호 67}	{서열번호 90}
54	14	TSGMGV	HIMADOKYYNPIELKH	SAVGSYGV	KASQVYVDQSPKH	TASJLES	QASNEDEFW
		{서열번호 6}	{서열번호 17}	{서열번호 25}	{서열번호 52}	{서열번호 68}	{서열번호 91}

표 2

돌연변이 클론의 CDR.								
클론 번호	중쇄 돌연변이	경쇄 돌연변이	VR CDR1	VR CDR2	VHCDR3	VL CDR1	VL CDR2	VLCDR3
6	모	모	ELSMQ {사열번호 1}	GEFDKGGFTWYAEKFGG {사열번호 7}	SGGYDFFDY {사열번호 18}	TGTSPIWGGINYYV {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QWNISSNDLLI {사열번호 71}
55	N297A 모 클론 6 {중쇄역사만 돌연변이}	모 클론 6 {중쇄역사만 돌연변이}	ELSMQ {사열번호 1}	GEFDKGGFTWYAEKFGG {사열번호 7}	SGGYDFFDY {사열번호 18}	TGTSPIWGGINYYV {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QWNISSNDLLI {사열번호 71}
56	D54A N297A 모 클론 6 {중쇄역사만 돌연변이}	모 클론 6 {중쇄역사만 돌연변이}	ELSMQ {사열번호 1}	GEFDKGGFTWYAEKFGG {사열번호 92}	SGGYDFFDY {사열번호 18}	TGTSPIWGGINYYV {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QWNISSNDLLI {사열번호 71}
57	D54S N297A 모 클론 6 {중쇄역사만 돌연변이}	모 클론 6 {중쇄역사만 돌연변이}	ELSMQ {사열번호 1}	GEFDKGGFTWYAEKFGG {사열번호 93}	SGGYDFFDY {사열번호 18}	TGTSPIWGGINYYV {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QWNISSNDLLI {사열번호 71}
58	D54E N297A 모 클론 6 {중쇄역사만 돌연변이}	모 클론 6 {중쇄역사만 돌연변이}	ELSMQ {사열번호 1}	GEFDKGGFTWYAEKFGG {사열번호 94}	SGGYDFFDY {사열번호 18}	TGTSPIWGGINYYV {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QWNISSNDLLI {사열번호 71}

59	G55A N297A	모 물문 6 {중재역사만 출연편이}	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 95}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
60	R82AS T83K L89V N297A	모 물문 6 {중재역사만 출연편이}	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 71}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
61	D54A R82AS T83K L89V N297A	모 물문 6 {중재역사만 출연편이}	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 92}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
62	D54S R82AS T83K L89V N297A	모 물문 6 {중재역사만 출연편이}	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 93}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
63	D54E R82AS T83K L89V N297A	모 물문 6 {중재역사만 출연편이}	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 94}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
64	G55A R82AS T83K L89V N297A	모 물문 6 {중재역사만 출연편이}	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 95}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
65	N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그래프	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 71}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
66	D54A N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그래프	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 92}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
67	D54S N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그래프	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 93}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
68	D54E N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그래프	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 94}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
69	G55A N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그래프	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 95}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}
70	R82AS T83K L89V N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그래프	ES30Q {사열번호 1}	GFDPDAGETWYAEKKG {사열번호 71}	SPGYDFFDY {사열번호 18}	TGTS3DWGGINVYS {사열번호 30}	EVSNRFS {사열번호 55}	QWMDSSNDLLI {사열번호 71}

71	D54A R82A8 T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 92}	SRGVDFDY {사열번호 18}	TGTSIDWGCVYVS {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
72	D54S R82A8 T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 93}	SRGVDFDY {사열번호 18}	TGTSIDWGCVYVS {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
73	D54E R82A8 T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 94}	SRGVDFDY {사열번호 18}	TGTSIDWGCVYVS {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
74	G55A R82A8 T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 95}	SRGVDFDY {사열번호 18}	TGTSIDWGCVYVS {사열번호 30}	EVSNRPS {사열번호 55}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
75	N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 96}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGNITGSKSVH {사열번호 28}	DSDRPS {사열번호 54}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
76	D54A N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 97}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGNITGSKSVH {사열번호 28}	DSDRPS {사열번호 54}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
77	D54S N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 98}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGNITGSKSVH {사열번호 28}	DSDRPS {사열번호 54}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
78	D54E N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 99}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGNITGSKSVH {사열번호 28}	DSDRPS {사열번호 54}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
79	G55A N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 99}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGNITGSKSVH {사열번호 28}	DSDRPS {사열번호 54}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
80	R82A8 T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 99}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGNITGSKSVH {사열번호 28}	DSDRPS {사열번호 54}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
81	D54A R82A8 T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 99}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGNITGSKSVH {사열번호 28}	DSDRPS {사열번호 54}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}
82	D54S R82A8 T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	ELSMO {사열번호 1}	GFPDQAGMTVAIEKFG {사열번호 99}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGNITGSKSVH {사열번호 28}	DSDRPS {사열번호 54}	QVMDSSNDLI.I {사열번호 71}

83	D54E R82AS T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 줄줄 6 CDR3	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDDEETVVAERFG {서열번호 94}	SPGIDPEFY {서열번호 181}	GGNNIGKSYH {서열번호 28}	DGIDPE3 {서열번호 54}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
84	G55A R82AS T83R L89V N297A	생식세포계열 3-21 줄줄 6 CDR3	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDDEETVVAERFG {서열번호 95}	SPGIDPEFY {서열번호 181}	GGNNIGKSYH {서열번호 28}	DGIDPE3 {서열번호 54}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
85	E1Q L67V V69M V78A R82AS T83R L89V P91Y N297A	모 줄줄 6 {중쇄에사만 돌연변이}	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDDEETVVAERFG {서열번호 71}	SPGIDPEFY {서열번호 181}	TGTSIDVGGYNYVS {서열번호 30}	EVSNNP3 {서열번호 55}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
86	D54A E1Q L67V V69M V78A R82AS T83R L89V P91Y N297A	모 줄줄 6 {중쇄에사만 돌연변이}	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDDEETVVAERFG {서열번호 92}	SPGIDPEFY {서열번호 181}	TGTSIDVGGYNYVS {서열번호 30}	EVSNNP3 {서열번호 55}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
87	D54S E1Q L67V V69M V78A R82AS T83R L89V P91Y N297A	모 줄줄 6 {중쇄에사만 돌연변이}	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDDEETVVAERFG {서열번호 93}	SPGIDPEFY {서열번호 181}	TGTSIDVGGYNYVS {서열번호 30}	EVSNNP3 {서열번호 55}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
88	D54E E1Q L67V V69M V78A R82AS T83R L89V P91Y N297A	모 줄줄 6 {중쇄에사만 돌연변이}	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDDEETVVAERFG {서열번호 94}	SPGIDPEFY {서열번호 181}	TGTSIDVGGYNYVS {서열번호 30}	EVSNNP3 {서열번호 55}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}

89	G55A	모 들은 6 {중개에서만 불연반이}	E1.S9Q {사열번호 1}	GEPDAGETMAAEKRYG {사열번호 95}	SREGYETDY {사열번호 10}	TGFSDIWGZNYVS {사열번호 50}	EVSNRBS {사열번호 55}	QVMDSNLLI {사열번호 71}
	E1Q							
	L67V							
	V69M							
	V78A							
90	R82aS	생식세포계열 {3-21 CDR 그래프트}	E1.S9Q {사열번호 1}	GEPDAGETMAAEKRYG {사열번호 71}	SREGYETDY {사열번호 10}	TGFSDIWGZNYVS {사열번호 50}	EVSNRBS {사열번호 55}	QVMDSNLLI {사열번호 71}
	T83R							
	L89V							
	P91Y							
	N297A							
91	E1Q	생식세포계열 {3-21 CDR 그래프트}	E1.S9Q {사열번호 1}	GEPDAGETMAAEKRYG {사열번호 92}	SREGYETDY {사열번호 10}	TGFSDIWGZNYVS {사열번호 50}	EVSNRBS {사열번호 55}	QVMDSNLLI {사열번호 71}
	L67V							
	V69M							
	V78A							
	R82aS							
92	T83R	생식세포계열 {3-21 CDR 그래프트}	E1.S9Q {사열번호 1}	GEPDAGETMAAEKRYG {사열번호 93}	SREGYETDY {사열번호 10}	TGFSDIWGZNYVS {사열번호 50}	EVSNRBS {사열번호 55}	QVMDSNLLI {사열번호 71}
	L89V							
	P91Y							
	N297A							
	D64S							
93	E1Q	생식세포계열 {3-21 CDR 그래프트}	E1.S9Q {사열번호 1}	GEPDAGETMAAEKRYG {사열번호 94}	SREGYETDY {사열번호 10}	TGFSDIWGZNYVS {사열번호 50}	EVSNRBS {사열번호 55}	QVMDSNLLI {사열번호 71}
	L67V							
	V69M							
	V78A							
	R82aS							
	T83R	생식세포계열 {3-21 CDR 그래프트}	E1.S9Q {사열번호 1}	GEPDAGETMAAEKRYG {사열번호 94}	SREGYETDY {사열번호 10}	TGFSDIWGZNYVS {사열번호 50}	EVSNRBS {사열번호 55}	QVMDSNLLI {사열번호 71}
	L89V							
	P91Y							
	N297A							
	D64S							

94	G55A	생식포자엽 3-21 CDR 그래프도	ELSMQ {서열번호 11}	GPRDDEPTVAERFG {서열번호 95}	SEGYDEPTV {서열번호 10}	TGTSIDWGSNTVS {서열번호 30}	EVENR29 {서열번호 55}	QVMDSNLLI {서열번호 71}
	E1Q							
	L67V							
	V69M							
	V78A							
95	R82A8	생식포자엽 3-21 클론 6 CDR3	ELSMQ {서열번호 11}	GPRDDEPTVAERFG {서열번호 71}	SEGYDEPTV {서열번호 10}	GSNNIGSRVH {서열번호 20}	DQSDR29 {서열번호 54}	QVMDSNLLI {서열번호 71}
	T83R							
	L89V							
	F91Y							
	N297A							
96	E1Q	생식포자엽 3-21 클론 6 CDR3	ELSMQ {서열번호 11}	GPRDDEPTVAERFG {서열번호 92}	SEGYDEPTV {서열번호 10}	GSNNIGSRVH {서열번호 20}	DQSDR29 {서열번호 54}	QVMDSNLLI {서열번호 71}
	L67V							
	V69M							
	V78A							
	R82A8							
97	T83R	생식포자엽 3-21 클론 6 CDR3	ELSMQ {서열번호 11}	GPRDDEPTVAERFG {서열번호 93}	SEGYDEPTV {서열번호 10}	GSNNIGSRVH {서열번호 20}	DQSDR29 {서열번호 54}	QVMDSNLLI {서열번호 71}
	L89V							
	F91Y							
	N297A							
	D54E							
98	E1Q	생식포자엽 3-21 클론 6 CDR3	ELSMQ {서열번호 11}	GPRDDEPTVAERFG {서열번호 94}	SEGYDEPTV {서열번호 10}	GSNNIGSRVH {서열번호 20}	DQSDR29 {서열번호 54}	QVMDSNLLI {서열번호 71}
	L67V							
	V69M							
	V78A							
	R82A8							
	T83R							
	L89V							
	F91Y							
	N297A							
	D54E							
	E1Q							
	L67V							
	V69M							
	V78A							
	R82A8							
	T83R							
	L89V							
	F91Y							
	N297A							
	D54E							

99	G55A E10 L67V V68M V78A R82AS T83R L89V F91Y N297A	생식세포계열 3-21. 클론 6 CDR3	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 95}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 28}	DSDHPS {서열번호 54}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
100	E10 N297A	모 클론 6 {중쇄에서만 불연변이}	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
101	L67V N297A	모 클론 6 {중쇄에서만 불연변이}	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
102	V68M N297A	모 클론 6 {중쇄에서만 불연변이}	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
103	V78A N297A	모 클론 6 {중쇄에서만 불연변이}	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
104	R82AS N297A	모 클론 6 {중쇄에서만 불연변이}	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
105	T83R N297A	모 클론 6 {중쇄에서만 불연변이}	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
106	L89V N297A	모 클론 6 {중쇄에서만 불연변이}	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
107	F91Y N297A	모 클론 6 {중쇄에서만 불연변이}	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
108	E10 N297A	생식세포계열 3-21. CDR 그레프트	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
109	L67V N297A	생식세포계열 3-21. CDR 그레프트	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}
110	V68M N297A	생식세포계열 3-21. CDR 그레프트	ELSNQ {서열번호 1}	GPTFDKCEMTVAEHEFG {서열번호 7}	SEGIDPEFY {서열번호 18}	TGTSIDWGGNINVS {서열번호 30}	EVSINPS {서열번호 55}	QVWGSNDLLI {서열번호 71}

111	V78A N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	TGTSIDVWGGINVYS {서열번호 30}	EVSNRP3 {서열번호 55}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
112	R82AS N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	TGTSIDVWGGINVYS {서열번호 30}	EVSNRP3 {서열번호 55}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
113	T83R N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	TGTSIDVWGGINVYS {서열번호 30}	EVSNRP3 {서열번호 55}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
114	L89V N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	TGTSIDVWGGINVYS {서열번호 30}	EVSNRP3 {서열번호 55}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
115	F91Y N297A	생식세포계열 3-21 CDR 그레프트	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	TGTSIDVWGGINVYS {서열번호 30}	EVSNRP3 {서열번호 55}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
116	E1G N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 28}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
117	L67V N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 28}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
118	V69M N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 28}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
119	V78A N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 28}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
120	R82AS N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 28}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
121	T83R N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 28}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
122	L89V N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 28}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
123	F91Y N297A	생식세포계열 3-21 클론 6 CDR3	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 28}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}
124	N297A	도 클론 15 {중재예사만 출원번호}	EL59Q {서열번호 11}	GPFDKCEKMTVAIEHFQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGNNTGSRSVH {서열번호 27}	DGSDRP3 {서열번호 54}	QVWDSNDLL1 {서열번호 711}

125	D54A N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDAERTMVAERFYG {사열번호 92}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
126	D54S N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDSERTMVAERFYG {사열번호 93}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
127	D54E N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDEERTMVAERFYG {사열번호 94}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
128	G55A N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDAERTMVAERFYG {사열번호 95}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
129	R82AS T83R L89V N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDDEERTMVAERFYG {사열번호 7}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
130	D54A R82AS T83R L89V N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDAERTMVAERFYG {사열번호 92}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
131	D54S R82AS T83R L89V N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDSERTMVAERFYG {사열번호 93}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
132	D54E R82AS T83R L89V N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDEERTMVAERFYG {사열번호 94}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
133	G55A R82AS T83R L89V N297A	모 클론 15 (중재예사만 돌연변이)	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDDEERTMVAERFYG {사열번호 95}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
134	N297A	라기예사 돌연변이된 모 클론 15; E3V N76S	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDAERTMVAERFYG {사열번호 7}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
135	D54A N297A	라기예사 돌연변이된 모 클론 15; E3V N76S	ELSMO {사열번호 1}	GGPTDDEERTMVAERFYG {사열번호 92}	SRGYDEFTDY {사열번호 18}	GGINTGSRSVH {사열번호 27}	DSDIRE3 {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}

136	D54S N297A	하기에서 동인받아된 모 블록 15;	ELSNO {서열번호 1}	GPDGSGERTMAERFG {서열번호 93}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}
137	D54E N297A	하기에서 동인받아된 모 블록 15;	ELSNO {서열번호 1}	GPDDEBERMTAERFG {서열번호 94}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}
138	G55A N297A	하기에서 동인받아된 모 블록 15;	ELSNO {서열번호 1}	GPDGDAERTMAERFG {서열번호 95}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}
139	R82AS T83R L89V N297A	하기에서 동인받아된 모 블록 15;	ELSNO {서열번호 1}	GPDGDAERTMAERFG {서열번호 7}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}
140	D54A R82AS T83R L89V N297A	하기에서 동인받아된 모 블록 15;	ELSNO {서열번호 1}	GPDDEBERMTAERFG {서열번호 92}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}
141	D54S R82AS T83R L89V N297A	하기에서 동인받아된 모 블록 15;	ELSNO {서열번호 1}	GPDGSGERTMAERFG {서열번호 93}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}
142	D54E R82AS T83R L89V N297A	하기에서 동인받아된 모 블록 15;	ELSNO {서열번호 1}	GPDDEBERMTAERFG {서열번호 94}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}
143	G55A R82AS T83R L89V N297A	하기에서 동인받아된 모 블록 15;	ELSNO {서열번호 1}	GPDGDAERTMAERFG {서열번호 95}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}
144	E1G L67V V68R V78A R82AS T83R L89V	모 블록 15 {중재에서만 동인받아}	ELSNO {서열번호 1}	GPDDEBERMTAERFG {서열번호 7}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGINTGSKVH {서열번호 27}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSNDLLI {서열번호 71}

	F91Y N297A							
145	D54A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	모 클론 15 {중재대상인 돌연변이}	ELSMQ {서열번호 11}	GPDPDAEINVAEHEQG {서열번호 92}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGINTGSKSYH {서열번호 27}	DQSDRES {서열번호 54}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
146	D54S E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	모 클론 15 {중재대상인 돌연변이}	ELSMQ {서열번호 11}	GPDPDSEINVAEHEQG {서열번호 93}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGINTGSKSYH {서열번호 27}	DQSDRES {서열번호 54}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
147	D54E E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	모 클론 15 {중재대상인 돌연변이}	ELSMQ {서열번호 11}	GPDPDEEINVAEHEQG {서열번호 94}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGINTGSKSYH {서열번호 27}	DQSDRES {서열번호 54}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
148	G55A E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	모 클론 15 {중재대상인 돌연변이}	ELSMQ {서열번호 11}	GPDPDAEINVAEHEQG {서열번호 95}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGINTGSKSYH {서열번호 27}	DQSDRES {서열번호 54}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}
149	E1Q L67V V69M V78A R82aS T83R L89V F91Y N297A	하이브리드 돌연변이인 모 클론 15: E3V N76S	ELSMQ {서열번호 11}	GPDPDKEINVAEHEQG {서열번호 71}	SRGYDEFDY {서열번호 18}	GGINTGSKSYH {서열번호 27}	DQSDRES {서열번호 54}	QVWDSSNDLLI {서열번호 71}

[0700]

150	D64Ah E1Q L67V V69M V78A R82a8 T83R L89V P91Y N297A	화기예시 돌연변이된 도 클론 15: E3V N76S	ELSNQ {사열번호 1}	GFPDQGEFMVALEKFG {사열번호 92}	SPGVDFDY {사열번호 18}	GGNIGSKSVH {사열번호 27}	DSDIRP9 {사열번호 54}	QVMDSSNDLLI {사열번호 71}
151	D64S E1Q L67V V69M V78A R82a8 T83R L89V P91Y N297A	화기예시 돌연변이된 도 클론 15: E3V N76S	ELSNQ {사열번호 1}	GFPDQGEFMVALEKFG {사열번호 93}	SPGVDFDY {사열번호 18}	GGNIGSKSVH {사열번호 27}	DSDIRP9 {사열번호 54}	QVMDSSNDLLI {사열번호 71}
152	D64E E1Q L67V V69M V78A R82a8 T83R L89V P91Y N297A	화기예시 돌연변이된 도 클론 15: E3V N76S	ELSNQ {사열번호 1}	GFPDQGEFMVALEKFG {사열번호 94}	SPGVDFDY {사열번호 18}	GGNIGSKSVH {사열번호 27}	DSDIRP9 {사열번호 54}	QVMDSSNDLLI {사열번호 71}
153	G65A E1Q L67V V69M V78A R82a8 T83R L89V P91Y N297A	화기예시 돌연변이된 도 클론 15: E3V N76S	ELSNQ {사열번호 1}	GFPDQGEFMVALEKFG {사열번호 95}	SPGVDFDY {사열번호 18}	GGNIGSKSVH {사열번호 27}	DSDIRP9 {사열번호 54}	QVMDSSNDLLI {사열번호 71}
154	E1Q N297A	도 클론 15 {중쇄예시란 돌연변이}	ELSNQ {사열번호 1}	GFPDQGEFMVALEKFG {사열번호 7}	SPGVDFDY {사열번호 18}	GGNIGSKSVH {사열번호 27}	DSDIRP9 {사열번호 54}	QVMDSSNDLLI {사열번호 71}
155	L67V N297A	도 클론 15 {중쇄예시란 돌연변이}	ELSNQ {사열번호 1}	GFPDQGEFMVALEKFG {사열번호 7}	SPGVDFDY {사열번호 18}	GGNIGSKSVH {사열번호 27}	DSDIRP9 {사열번호 54}	QVMDSSNDLLI {사열번호 71}
156	V69M N297A	도 클론 15 {중쇄예시란 돌연변이}	ELSNQ {사열번호 1}	GFPDQGEFMVALEKFG {사열번호 7}	SPGVDFDY {사열번호 18}	GGNIGSKSVH {사열번호 27}	DSDIRP9 {사열번호 54}	QVMDSSNDLLI {사열번호 71}

[0701]

157	V78A N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
158	R82AB N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
159	T83R N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
160	L89V N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
161	P91Y N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
162	E1Q N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
163	L67V N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
164	V69M N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
165	V78A N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
166	R82AB N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}
167	T83R N297A	모 클론 15 {중재예사판 불언변이}	ELSMO {사열번호 1}	GFPDCKERTMAERFG {사열번호 7}	SRGVDFDY {사열번호 18}	GGINTGSKSVH {사열번호 27}	DSDRPS {사열번호 54}	QVWDSNDLLI {사열번호 71}

168	L89V N297A	하기에서 동연변이된 모 클론 15f	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 7}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 27}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 71}
169	P91Y N297A	하기에서 동연변이된 모 클론 15f	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 7}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 27}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 71}
17	Parental	Parental	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 7}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
170	N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 92}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
171	D54A N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 92}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
172	D54S N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 93}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
173	D54E N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 94}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
174	G55A N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 95}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
175	H83AS T80V I80V N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 7}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
176	D54A R82AS T80V I80V N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 92}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
177	D54S R82AS T80V I80V N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 93}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}
178	D54E R82AS T80V I80V N297A	모 클론 17 {중쇄에서인 동연변이}	ELSMO {서열번호 1}	GFPRDGEITVYAEFRQG {서열번호 94}	SRGYDFDY {서열번호 18}	GGSDIGDEIVH {서열번호 36}	DSDRPS {서열번호 54}	QVMDSSSHLT {서열번호 72}

[0703]

179	G55A R82AB T83R L89V N297A	도 클론 17 (중쇄에서만 동전별이)	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 95)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)
180		하기에서 동전별이된 도 클론 17:	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 7)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)
181	D54A N297A	하기에서 동전별이된 도 클론 17:	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 92)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)
182	D54S N297A	하기에서 동전별이된 도 클론 17:	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 93)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)
183	D54E N297A	하기에서 동전별이된 도 클론 17:	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 94)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)
184	G55A N297A	하기에서 동전별이된 도 클론 17:	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 95)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)
185	R82AS T83R L89V N297A	하기에서 동전별이된 도 클론 17:	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 7)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)
186	D54A R82AB T83R L89V N297A	하기에서 동전별이된 도 클론 17:	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 92)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)
187	D54S R82AB T83R L89V A78V N297A	하기에서 동전별이된 도 클론 17:	ELSMO (서열번호 1)	GFPTDGERMTAEKFG (서열번호 93)	SRGDEPFLY (서열번호 18)	GGSDIGDEIVH (서열번호 36)	DSDRES (서열번호 54)	QVWSSSHMLI (서열번호 72)

188	D54E R82aS T83R L89V N297A	라기에서 출연변이원 도, 클론 17: A78V Q79E	EL3NO {서열번호 11}	GFDEDEGEMVAERKQG {서열번호 94}	SGGTFPIY {서열번호 181}	GGSDIGREIVH {서열번호 36}	DDSDRES {서열번호 54}	QWDSSTDLI {서열번호 72}
189	G55A R82aS T83R L89V N297A	라기에서 출연변이원 도, 클론 17: A78V Q79E	EL3NO {서열번호 11}	GFDEDEGEMVAERKQG {서열번호 95}	SGGTFPIY {서열번호 181}	GGSDIGREIVH {서열번호 36}	DDSDRES {서열번호 54}	QWDSSTDLI {서열번호 72}
190	ELQ L67V V69K V70A R82aS R82R T83R L89V P91Y N297A	도, 클론 17 {중쇄에서만 출연변이}	EL3NO {서열번호 11}	GFDEDEGEMVAERKQG {서열번호 71}	SGGTFPIY {서열번호 181}	GGSDIGREIVH {서열번호 36}	DDSDRES {서열번호 54}	QWDSSTDLI {서열번호 72}
191	D54E ELQ V69K V70A R82aS T83R L89V P91Y N297A	도, 클론 17 {중쇄에서만 출연변이}	EL3NO {서열번호 11}	GFDEDEGEMVAERKQG {서열번호 92}	SGGTFPIY {서열번호 181}	GGSDIGREIVH {서열번호 36}	DDSDRES {서열번호 54}	QWDSSTDLI {서열번호 72}
192	D54E ELQ L67V V69K V70A R82aS T83R L89V P91Y N297A	도, 클론 17 {중쇄에서만 출연변이}	EL3NO {서열번호 11}	GFDEDEGEMVAERKQG {서열번호 93}	SGGTFPIY {서열번호 181}	GGSDIGREIVH {서열번호 36}	DDSDRES {서열번호 54}	QWDSSTDLI {서열번호 72}
193	D54E ELQ L67V V69K V70A R82aS T83R L89V P91Y N297A	도, 클론 17 {중쇄에서만 출연변이}	EL3NO {서열번호 11}	GFDEDEGEMVAERKQG {서열번호 94}	SGGTFPIY {서열번호 181}	GGSDIGREIVH {서열번호 36}	DDSDRES {서열번호 54}	QWDSSTDLI {서열번호 72}

194	E55A E1Q L6TV V69K V78A R82AS T83R L89V F91Y N297A	모든 17 /중에서 출연이	EL5NO (서열번호 1)	GGPDIAETVAEEFG (서열번호 95)	SPGYDFDY (서열번호 18)	GGIDVGEIVH (서열번호 36)	DQDRP3 (서열번호 54)	QVMSSSDIL1 (서열번호 72)
195	E1Q L6TV V69K V78A R82AS T83R L89V F91Y N297A	하기에서 출연이 모든 17: A78V O79E	EL5NO (서열번호 1)	GGPDIAETVAEEFG (서열번호 7)	SPGYDFDY (서열번호 18)	GGIDVGEIVH (서열번호 36)	DQDRP3 (서열번호 54)	QVMSSSDIL1 (서열번호 72)
196	D54S E1Q L6TV V69K V78A R82AS T83R L89V F91Y N297A	하기에서 출연이 모든 17: A78V O79E	EL5NO (서열번호 1)	GGPDIAETVAEEFG (서열번호 92)	SPGYDFDY (서열번호 18)	GGIDVGEIVH (서열번호 36)	DQDRP3 (서열번호 54)	QVMSSSDIL1 (서열번호 72)
197	D54S E1Q L6TV V69K V78A R82AS T83R L89V F91Y N297A	하기에서 출연이 모든 17: A78V O79E	EL5NO (서열번호 1)	GGPDIAETVAEEFG (서열번호 93)	SPGYDFDY (서열번호 18)	GGIDVGEIVH (서열번호 36)	DQDRP3 (서열번호 54)	QVMSSSDIL1 (서열번호 72)
198	D54E E1Q L6TV V69K V78A R82AS T83R L89V F91Y N297A	하기에서 출연이 모든 17: A78V O79E	EL5NO (서열번호 1)	GGPDIAETVAEEFG (서열번호 94)	SPGYDFDY (서열번호 18)	GGIDVGEIVH (서열번호 36)	DQDRP3 (서열번호 54)	QVMSSSDIL1 (서열번호 72)

199	G55A E1Q L67V V69M V78A R82AS T83R L89V P91Y N297A	허기에서 분리되어된 모 클론 17: A78V Q79E	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 95}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
200	E1Q N297A	모 클론 17 {중재에서한 분리되어}	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
201	L67V N297A	모 클론 17 {중재에서한 분리되어}	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
202	V69M N297A	모 클론 17 {중재에서한 분리되어}	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
203	V78A N297A	모 클론 17 {중재에서한 분리되어}	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
204	R82AS N297A	모 클론 17 {중재에서한 분리되어}	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
205	T83R N297A	모 클론 17 {중재에서한 분리되어}	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
206	L89V N297A	모 클론 17 {중재에서한 분리되어}	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
207	P91Y N297A	모 클론 17 {중재에서한 분리되어}	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
208	E1Q N297A	허기에서 분리되어된 모 클론 17: A78V Q79E	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}
209	L67V N297A	허기에서 분리되어된 모 클론 17: A78V Q79E	ELS9Q {서열번호 1}	GTFPDGERTMAAEKRYG {서열번호 7}	SPGYGFEDY {서열번호 18}	G6SDYGPE1VH {서열번호 36}	DSDRES {서열번호 54}	QVMDSSSHL1 {서열번호 72}

[0707]

210	V69M N297A	라기에서 돌연변이된 도 클론 17; A78V Q79E	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDKCEKTYAEHFYG {서열번호 71}	SEGYDEFDY {서열번호 181}	GGSDGGEIYH {서열번호 361}	DGSDRPS {서열번호 541}	QVWDSSSHLL1 {서열번호 721}
211	V78A N297A	라기에서 돌연변이된 도 클론 17; A78V Q79E	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDKCEKTYAEHFYG {서열번호 71}	SEGYDEFDY {서열번호 181}	GGSDGGEIYH {서열번호 361}	DGSDRPS {서열번호 541}	QVWDSSSHLL1 {서열번호 721}
212	R82AS N297A	라기에서 돌연변이된 도 클론 17; A78V Q79E	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDKCEKTYAEHFYG {서열번호 71}	SEGYDEFDY {서열번호 181}	GGSDGGEIYH {서열번호 361}	DGSDRPS {서열번호 541}	QVWDSSSHLL1 {서열번호 721}
213	T83R N297A	라기에서 돌연변이된 도 클론 17; A78V Q79E	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDKCEKTYAEHFYG {서열번호 71}	SEGYDEFDY {서열번호 181}	GGSDGGEIYH {서열번호 361}	DGSDRPS {서열번호 541}	QVWDSSSHLL1 {서열번호 721}
214	L89V N297A	라기에서 돌연변이된 도 클론 17; A78V Q79E	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDKCEKTYAEHFYG {서열번호 71}	SEGYDEFDY {서열번호 181}	GGSDGGEIYH {서열번호 361}	DGSDRPS {서열번호 541}	QVWDSSSHLL1 {서열번호 721}
215	F91E N297A	라기에서 돌연변이된 도 클론 17; A78V Q79E	ELSMQ {서열번호 11}	GPFDKCEKTYAEHFYG {서열번호 71}	SEGYDEFDY {서열번호 181}	GGSDGGEIYH {서열번호 361}	DGSDRPS {서열번호 541}	QVWDSSSHLL1 {서열번호 721}

[0708]

표 3

공통 CDR 서열.	
그룹 1, 2, 3, 4, 6, 12 및 13	
VH CDR1	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅
	X ₁ 은 S, E, D 이고; X ₂ 는 Y, L 또는 S 이고; X ₃ 은 A, S 또는 F 이고; X ₄ 는 I 또는 M 이고; 그리고

[0709]

	X ₅ 는 S, Q 또는 H이다.
VH CDR2	X ₆ X ₇ X ₈ PX ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ YAX ₁₅ X ₁₆ X ₁₇ X ₁₈ G (서열번호 97) X ₆ 은 L 또는 G이고; X ₇ 은 V, F 또는 I이고; X ₈ 은 D 또는 I이고; X ₉ 는 E, D 또는 I이고; X ₁₀ 은 D, G, F, A, S 또는 E이고; X ₁₁ 은 G 또는 A이고; X ₁₂ 은 E 또는 T이고; X ₁₃ 은 T 또는 A이고; X ₁₄ 는 L, M 또는 N이고; X ₁₅ 는 E 또는 Q이고; X ₁₆ 은 K 또는 R이고; X ₁₇ 은 F 또는 L이고; X ₁₈ 은 R 또는 Q이다.
VH CDR3	X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ X ₂₃ X ₂₄ X ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀ X ₃₁ X ₃₂ X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ X ₃₆ X ₃₇ X ₃₈ (서열번호 98) X ₁₉ 는 P, E이거나 존재하지 않고; X ₂₀ 은 G, E이거나 존재하지 않고; X ₂₁ 은 G, W, S이거나 존재하지 않고; X ₂₂ 는 L, D, S, P이거나 존재하지 않고; X ₂₃ 은 S, L, I, T, G이거나 존재하지 않고; X ₂₄ 는 P, T, Q, L, D, R이거나 존재하지 않고; X ₂₅ 는 G, D이거나 존재하지 않고; X ₂₆ 은 E, Y, P, L, D 또는 S이고; X ₂₇ 은 E, D, A 또는 G이고; X ₂₈ 은 S, F, A, E, Y 또는 W이고; X ₂₉ 는 Y 또는 F이고; X ₃₀ 은 G, D 또는 W이고; X ₃₁ 은 P, Y, I 또는 H이고; X ₃₂ 은 Y이거나 존재하지 않고; X ₃₃ 은 Y이거나 존재하지 않고; X ₃₄ 는 Y이거나 존재하지 않고; X ₃₅ 는 G이거나 존재하지 않고; X ₃₆ 은 M이거나 존재하지 않고;

[0710]

	X₆₇은 D이거나 존재하지 않고; X₆₈은 V이거나 존재하지 않는다, X₆₉X₆₀X₆₁X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂X₇₃X₇₄(서열번호 99)
VL CDR1	X₆₉는 T, A이거나 존재하지 않고; X₆₀은 G이거나 존재하지 않고; X₆₁은 Q, G, V, T 또는 S이고; X₆₂는 A, G, S 또는 N이고; X₆₃은 S, N, D, T 또는 Y이고; X₆₄는 Q, Y, N, D, S 또는 K이고; X₆₅는 D, L, F, Y, S 또는 T이고; X₆₆은 N이거나 존재하지 않고; X₆₇은 I이거나 존재하지 않고; X₆₈은 I, G 또는 R이고; X₆₉는 S, G, A, D, L, R 또는 T이고; X₇₀은 Y이거나 존재하지 않고; X₇₁은 N, K, I 또는 E이고; X₇₂는 Y, S, N, D, H, F, R 또는 G이고; X₇₃은 L 또는 V이고; 그리고 X₇₄는 N, H, S, D 또는 F이다.
VL CDR2	X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁
	X₆₅는 T, D, E, Q 또는 R이고; X₆₆은 A, D, V 또는 N이고; X₆₇은 S, G, N 또는 R이고; X₆₈은 L, N, D 또는 K이고; X₆₉는 L, R 또는 W이고; X₇₀은 E 또는 P이고; 그리고 X₇₁은 S, T 또는 L이다.
VL CDR3	X₆₂X₆₃X₆₄X₆₅X₆₆X₆₇X₆₈X₆₉X₇₀X₇₁X₇₂
	X₆₂는 Q, S, C 또는 G이고; X₆₃은 Q, V, S, T 또는 A이고; X₆₄는 Q, L, W 또는 Y이고; X₆₅는 Q, N, D, L, T, A 또는 G이고; X₆₆은 S, P, G, N 또는 A이고;

[0711]

	X ₆₇ 은 N, Y, I, S, N, L 또는 D; X ₆₈ 은 E, P, S, I, N, H, L 또는 T 이고; X ₆₉ 는 D, T, S 이거나 존재하지 않고; X ₇₀ 은 P, H, L, R, F, A, Q 이거나 존재하지 않고; X ₇₁ 은 W, L, V, Y, S, A 또는 E 이고; 그리고 X ₇₂ 는 L, V 또는 I 이다.
그룹 1	
VH CDR1	ELSMQ (서열번호 1)
VH CDR1	GYTLIELSMQ (서열번호 329)
VH CDR2	CFDPDDX ₁₀₁ ETMYAEX ₁₀₂ X ₁₀₃ QG (서열번호 102)
	X ₁₀₁ 은 D 또는 G 이고; X ₁₀₂ 는 K 또는 R 이고; 그리고 X ₁₀₃ 은 F 또는 L 이다.
VH CDR3	SPGYDFFDY (서열번호 18)
VL CDR1	GGX ₁₀₄ X ₁₀₅ X ₁₀₆ GX ₁₀₇ X ₁₀₈ X ₁₀₉ VX ₁₁₀ (서열번호 103)
	X ₁₀₄ 는 N, D 또는 S 이고; X ₁₀₅ 는 Y, N 또는 D; X ₁₀₆ 은 I 또는 T 이고; X ₁₀₇ 은 S, D, I, R 또는 T 이고; X ₁₀₈ 은 K, E 또는 I 이고; X ₁₀₉ 는 S, L, R, G, N 또는 A 이고; 그리고 X ₁₁₀ 은 H, F 또는 N 이다.
VL CDR2	DDX ₁₁₁ DRPX ₁₁₂ (서열번호 104)
	X ₁₁₁ 은 G, S 또는 R 이고; 그리고 X ₁₁₂ 는 S 또는 L 이다.
VL CDR3	QYWDX ₁₁₃ X ₁₁₄ X ₁₁₅ DX ₁₁₆ X ₁₁₇ X ₁₁₈ (서열번호 105)
	X ₁₁₃ 은 S 또는 A 이고; X ₁₁₄ 는 I 또는 S 이고; X ₁₁₅ 는 S, I 또는 N 이고; X ₁₁₆ 은 H, L 또는 Q 이고; X ₁₁₇ 은 V 또는 L 이고; 그리고

	X ₁₁₈ 은 V 또는 I이다.
VL CDR1	TGTSSDVGGYNYVS (서열번호 30)
VL CDR2	X ₁₁₉ VSX ₁₂₀ RPS (서열번호 106)
	X ₁₁₉ 는 E 또는 D이고; 그리고 X ₁₂₀ 은 N 또는 K이다
VL CDR3	QVWDSSNDLLI (서열번호 71)
그룹 2	
VH CDR1	DYTHI (서열번호 2)
VH CDR2	LYDPEDEGTIVAEX ₁₂₁ FG (서열번호 107)
VH CDR3	PGGILTDPAFDI (서열번호 19)
VL CDR1	X ₁₂₂ GI X ₁₂₃ SDVGGYNNX ₁₂₄ VS (서열번호 108)
	X ₁₂₂ 는 T 또는 A이고; X ₁₂₃ 은 S 또는 G이고; 그리고 X ₁₂₄ 은 Y 또는 H이다.
VL CDR2	X ₁₂₅ VX ₁₂₆ X ₁₂₇ RPS (서열번호 109)
	X ₁₂₅ 는 D 또는 E이고; X ₁₂₆ 은 N 또는 S이고; 그리고 X ₁₂₇ 은 K 또는 N이다.
VL CDR3	SSYX ₁₂₈ X ₁₂₉ STX ₁₃₀ X ₁₃₁ V (서열번호 110)
	X ₁₂₈ 은 I 또는 T이고; X ₁₂₉ 는 P 또는 S이고; X ₁₃₀ 은 R, P, F이거나 존재하지 않고; 그리고 X ₁₃₁ 은 W 또는 Y이다.
그룹 3	
VH CDR1	SYAIS (서열번호 3)
VH CDR2	LYDPEDEGTIVAIEKFX ₁₃₂ G (서열번호 111)
	X ₁₃₂ 는 R 또는 Q이다

[0713]

VH CDR3	EESYGP (서열번호 20)
VL CDR1	QASQDISNYLX ₁₁₃ (서열번호 112)
	X ₁₁₃ 은 N 또는 D 이다
VL CDR2	DASNLET (서열번호 61)
VL CDR3	QQLNSYPILT (서열번호 80)
그룹 4	
VH CDR1	EX ₁₁₄ SMH (서열번호 113)
	X ₁₁₄ 는 S 또는 L 이다
VH CDR2	LYDPEDGETTYAQKFOG (서열번호 14)
VH CDR3	EEWSGDGDIDAFDI (서열번호 21)
VL CDR1	SGSSSNIGSY SVS (서열번호 46)
VL CDR2	DX ₁₁₅ SNKRP5 (서열번호 114)
	X ₁₁₅ 는 N 또는 D 이다
VL CDR3	GTWDSLSAWV (서열번호 81)
그룹 6	
VH CDR1	SYAIS (서열번호 3)
VH CDR2	GIPHGTANYAQKFOG (서열번호 15)
VH CDR3	SPLRGSGWYWHYYGNBDV (서열번호 22)
VL CDR1	GGNX ₁₁₆ IX ₁₁₇ X ₁₁₈ KX ₁₁₉ VH (서열번호 115)
	X ₁₁₆ 은 N 또는 K 이고; X ₁₁₇ 은 R 또는 G 이고; X ₁₁₈ 은 A, S, R 또는 T 이고; 그리고 X ₁₁₉ 는 H 또는 S 이다.
VL CDR2	X ₁₂₀ DX ₁₂₁ X ₁₂₂ RPS (서열번호 116)
	X ₁₂₀ 은 Q 또는 R 이고; X ₁₂₁ 은 S 또는 R 이고; 그리고 X ₁₂₂ 는 N 또는 K 이다.
VL CDR3	QX ₁₂₃ WX ₁₂₄ SX ₁₂₅ TX ₁₂₆ V (서열번호 117)

[0714]

X ₁₄₃ 은 A 또는 V 이고; X ₁₄₄ 는 D 또는 G 이고; X ₁₄₅ 는 S 또는 N 이고; 그리고 X ₁₄₆ 은 V, A 또는 E 이다.	

[0715]

표 4

중쇄, 중쇄 가변 영역, 경쇄 및 경쇄 가변 영역 서열.

클로닝 번호	그룹	중쇄	VL	경쇄	VL
1	1	EVQILVQSGALVRRKGAIVKVSCKVSGQTITE LISQWVHQAHKNGSLKWKGFDDKKEETFAE KEQQLVYLETSTDVYVNEILSLTSELGAL KFCALSRGIDPFDWQGLVTVSNSKRP SVFPLASRSHSTSGGVALGCLVMDFFEPV TVSNSSGLTSGVTEFVALQSSGLVSLSV VTVSSSLGQTTCVNHFFSNRVDRKE EKQDRITGFCFCAELLDGSEVLEPKE KQTLKSTETCTCVTVGHEDEVRNKK KQVYENKATKRNQSSSTFVSTVAT KQVYENKATKRNQSSSTFVSTVAT QSNHGYTLFPRRERKYNQVSTIKAK PVSIDIAIKESNGEENYNTTETVLDG SEFLVSELTVDKSRKQGVPCSNMHALH NHITQNSLSLFG (서열번호 119)	EVQILVQSGALVRRKGAIVKVSCKVSGT TITLISQWVHQAHKNGSLKWKGFDDK KEETFAEKEQQLVYLETSTDVYVNEIL SLTSELGALKFCALSRGIDPFDWQGLVT VSNSKRP SVFPLASRSHSTSGGVALGCLVMDFFEPV TVSNSSGLTSGVTEFVALQSSGLVSLSV (서열번호 165)	SVLTQEPFQVSVAREGTALITQGN VLSKSVNIVQKREQQAVLVVDKQ GDHPGSLPARRSGNSNGATLIS RVEDADITCQWMSISDHWVGGATK GGKATVAGPKNQSVTLFESSR EIQAKKATVCLISDPTFQANTVAK KQSSSTFVNAQVETTFHQSNNTA ASSISTITEDQKSNHSIQCVTHE GSTVKTVAFTCS (서열번호 209)	SVLTQEPFQVSVAREGTALITQGN VLSKSVNIVQKREQQAVLVVDKQ GDHPGSLPARRSGNSNGATLIS RVEDADITCQWMSISDHWVGGATK GGKATVAGPKNQSVTLFESSR EIQAKKATVCLISDPTFQANTVAK KQSSSTFVNAQVETTFHQSNNTA ASSISTITEDQKSNHSIQCVTHE GSTVKTVAFTCS (서열번호 264)

[illegible]

6	1	TV.SNN.SGALTS.GVMT.FPAVL.OS.SG.YXLS.SV VT.VPSS.SLQTVY.IQONNHK.PSNTV.KMNE FR.SCDNTNCP.PCPA.FELL.GG.SVLT.PEPNE KOT.MI.SRT.PEVT.CAVVDS.HEDPEVENWY VD.GVEYHNAT.KREHEQNS.TYVWSVLTVL HO.DM.JNGEYKCVSNAL.PA.TEKT.ISNAK GO.PRE.QVYTL.PPSHEBTK.NOVSLTCLYNG FY.PSDI.VEM.SNO.PBNY.KTTP.FVLDSIG SE.FY.SKLT.VDKSKM.QXNV.PSC.SVMEHALH NH.YOK.SLS.SPG (사출번호 119)	EVOL.VOS.GAEV.NKRGASVYVSCVSGTTLTE TTEL.SQWV.QOAR.FGKLEPMWGSDPE KATRYAHE.FYXAL.TVLEDTSTDTVM ELASLTSEHTALVFCATSPGYDPEDYM GQOTLVWS (사출번호 165)	QOALTOPASVSGSQDITTSCTGZ SDVGGYVYVSWOQHOKAKM YEVNSP9GVSNRPSGNSANTATL TTRNVEACDAIDYCOVMSNDLL IROGKLTVLQOAKAPSTLPEP SSEELQANKATLVLLISDPYKAVT VAMKADSPVNAQVETTPKQSNV KMAASVSLTEPELKMKNRSYCOV THEOSTVEKTVAFTECS (사출번호 213)	EVOL.VOS.GAEV.NKRGASVYVSCVSGTTLTE TTEL.SQWV.QOAR.FGKLEPMWGSDPE KATRYAHE.FYXAL.TVLEDTSTDTVM ELASLTSEHTALVFCATSPGYDPEDYM GQOTLVWS (사출번호 165)	QOALTOPASVSGSQDITTSCTGZ SDVGGYVYVSWOQHOKAKM YEVNSP9GVSNRPSGNSANTATL TTRNVEACDAIDYCOVMSNDLL IROGKLTVLQOAKAPSTLPEP SSEELQANKATLVLLISDPYKAVT VAMKADSPVNAQVETTPKQSNV KMAASVSLTEPELKMKNRSYCOV THEOSTVEKTVAFTECS (사출번호 268)
7	1	EVOL.VOS.GAEV.NKRGASVYVSCVSGTTLTE TTEL.SQWV.QOAR.FGKLEPMWGSDPE KATRYAHE.FYXAL.TVLEDTSTDTVM ELASLTSEHTALVFCATSPGYDPEDYM GQOTLVWS (사출번호 165)	SVTLTOPPSVSVAREQTA.ITCQGN NIGSKYVHWQOARQOAEVLVYD SREPSGIFERFSGNSGNTATLTIN RVEAGDEADYCOVMSNDLLIPG GQTKLVYQOQKAAASVTLPEPSE EJQANKATLVLLISDPYKAVT KADSPVNAQVETTPKQSNV ASSTVSLTEPELKMKNRSYCOVTHE GSTVENTVAFTECS (사출번호 214)	SVTLTOPPSVSVAREQTA.ITCQGN NIGSKYVHWQOARQOAEVLVYD SREPSGIFERFSGNSGNTATLTIN RVEAGDEADYCOVMSNDLLIPG GQTKLVYQOQKAAASVTLPEPSE EJQANKATLVLLISDPYKAVT KADSPVNAQVETTPKQSNV ASSTVSLTEPELKMKNRSYCOVTHE GSTVENTVAFTECS (사출번호 269)		
8	1	QOAL.VOS.GAEV.NKRGASVYVSCVSGTTLTE TTEL.SQWV.QOAR.FGKLEPMWGSDPE KATRYAHE.FYXAL.TVLEDTSTDTVM ELASLTSEHTALVFCATSPGYDPEDYM GQOTLVWS (사출번호 167)	SVTLTOPPSVSVAREQTA.ITCQGN NIGSKYVHWQOARQOAEVLVYD SREPSGIFERFSGNSGNTATLTIN RVEAGDEADYCOVMSNDLLIPG GQTKLVYQOQKAAASVTLPEPSE EJQANKATLVLLISDPYKAVT KADSPVNAQVETTPKQSNV ASSTVSLTEPELKMKNRSYCOVTHE GSTVENTVAFTECS (사출번호 215)	SVTLTOPPSVSVAREQTA.ITCQGN NIGSKYVHWQOARQOAEVLVYD SREPSGIFERFSGNSGNTATLTIN RVEAGDEADYCOVMSNDLLIPG GQTKLVYQOQKAAASVTLPEPSE EJQANKATLVLLISDPYKAVT KADSPVNAQVETTPKQSNV ASSTVSLTEPELKMKNRSYCOVTHE GSTVENTVAFTECS (사출번호 270)		

[0718]

9	1	HOIWLKREYKCKVSNKALPAERTISAK GOHREPOVYLLPESHEBETKNOVSLCTVYG PYEADAVIEMNSQEPENNYKTPPEVLDSG SPFTYKSLTVNSHMOONVPCSVMHEALH NIYOKSLSLSG (시월번호 121)	EOVLVSGAEVNRGGAAYVNSCVSGYTLTE TIELSOMKVOHAPGRILIMKQSPHED DEITYAHEPOKLTUTELTSTIYVM ELRSTSEDTALVFCASGSDFFIYVM GOTIITYNS (시월번호 165)	SYLTOPEPSVYARQGTAFIROGN NISNSVHMOOKQOGAPVUYIYD HNSGCIPEHPSGNSGNTATLIRVE HYEKHEADVYCOVWDSNDLLIRG GOTILTVGQPKAPSVTLPEPSSE ELOANKATLVCLISDPYGAATVVM KAOSSPVAGVETTPROKSNRYA AS9YLSLTPROKSNH93QVTHE GSTVETVAFTCS (시월번호 216)	SYLTOPEPSVYARQGTAFIROGN ISGKSNVHMOOKQOGAPVUYIYD HNSGCIPEHPSGNSGNTATLIRVE ADREADVYCOVWDSNDLLIRGZTK LTVL (시월번호 271)
10	1	EOVLVSGAEVNRGGAAYVNSCVSGYTLTE TIELSOMKVOHAPGRILIMKQSPHED DEITYAHEPOKLTUTELTSTIYVM ELRSTSEDTALVFCASGSDFFIYVM GOTIITYNS (시월번호 119)	EOVLVSGAEVNRGGAAYVNSCVSGYTLTE TIELSOMKVOHAPGRILIMKQSPHED DEITYAHEPOKLTUTELTSTIYVM ELRSTSEDTALVFCASGSDFFIYVM GOTIITYNS (시월번호 165)	SYLTOPEPSVYARQGTAFIROGN NISNSVHMOOKQOGAPVUYIYD HNSGCIPEHPSGNSGNTATLIRG HYEKHEADVYCOVWDSNDLLIRG GOTILTVGQPKAPSVTLPEPSSE ELOANKATLVCLISDPYGAATVVM KAOSSPVAGVETTPROKSNRYA AS9YLSLTPROKSNH93QVTHE GSTVETVAFTCS (시월번호 217)	SYLTOPEPSVYARQGTAFIROGN ISGKSNVHMOOKQOGAPVUYIYD HNSGCIPEHPSGNSGNTATLIRVE ADREADVYCOVWDSNDLLIRGZTK LTVL (시월번호 272)
11	1	EOVLVSGAEVNRGGAAYVNSCVSGYTLTE TIELSOMKVOHAPGRILIMKQSPHED DEITYAHEPOKLTUTELTSTIYVM ELRSTSEDTALVFCASGSDFFIYVM GOTIITYNS (시월번호 122)	EOVLVSGAEVNRGGAAYVNSCVSGYTLTE TIELSOMKVOHAPGRILIMKQSPHED DEITYAHEPOKLTUTELTSTIYVM ELRSTSEDTALVFCASGSDFFIYVM GOTIITYNS (시월번호 168)	OSALTOPEPSVYARQGTAFIROGN NISNSVHMOOKQOGAPVUYIYD HNSGCIPEHPSGNSGNTATLIRG HYEKHEADVYCOVWDSNDLLIRG GOTILTVGQPKAPSVTLPEPSSE ELOANKATLVCLISDPYGAATVVM KAOSSPVAGVETTPROKSNRYA AS9YLSLTPROKSNH93QVTHE GSTVETVAFTCS (시월번호 218)	OSALTOPEPSVYARQGTAFIROGN NISNSVHMOOKQOGAPVUYIYD HNSGCIPEHPSGNSGNTATLIRG HYEKHEADVYCOVWDSNDLLIRG GOTILTVGQPKAPSVTLPEPSSE ELOANKATLVCLISDPYGAATVVM KAOSSPVAGVETTPROKSNRYA AS9YLSLTPROKSNH93QVTHE GSTVETVAFTCS (시월번호 273)

[illegible]

[illegible]

19	1	HOIWLKNEFYCKYSNNALPAETERTISRAK GO PREQVYTLPREHEBMTKNQVSLCIVNG FY PBDIAVEMNSQEPBNNY KTFPVLDDIG SPELYKCLTVMSHMOOXNVPSC3VMEHALH NHYOKSLSLSG [시월번호 119]	EOULVOSGAIVYHFGASIVYSCVSGVTLTE TITELSMQWROAPGHEILPMWGPDPD KCEIYVAREXOCLTYVEITSTIYVYM EIBSTYBETDIALYFCANSIGYHPPDYX GQOTIYVYSS [시월번호 172]	SVYLNQPSVSVYARQGTARITOGGSN IAD IAHWYQONQGAQVUYIYD SHEBQIIEHBSGSGNSGNTATITN WEACHADYVCOVMGSDNILLIPSGZTK GQOTITVLSQPKAAESVTLPPESSE ELOANKATVLCILIDPYFGAIVYVW KANSFPVAGVETTESKONKNRYA AS9YSLTFPEOMKSH9Y3QVTHE GSTYERTVAFTECS [시월번호 226]	SVYLNQPSVSVYARQGTARITOGGSN IAD IAHWYQONQGAQVUYIYD SHEBQIIEHBSGSGNSGNTATITN WEACHADYVCOVMGSDNILLIPSGZTK LTYL [시월번호 201]
20	1	EOULVOSGAIVYHFGASIVYSCVSGVTLTE TAMQWROAPGHEILPMWGPDPDQETRYAR KCOALTYVEITSTIYVYWEIABTSEIUAL YPCATSHGIBPTWQOZTLVY3ASATGP SVFELAS9KST9GQDIALGCLVNDYPEREV TVANNSGALTS9VHPPAVLOS9GXYI3SY VTV39SLGQVYICQNNHKSSTVOMKRE BKSDICTHTCEPCAPFELLGGSEVLEPFERK KQTMATSRPEYTCVWVSHEDPEVKWY VQGEVHNAKTKHEEDQNS7YHVSIVLVL HOIWLKNEFYCKYSNNALPAETERTISRAK GO PREQVYTLPREHEBMTKNQVSLCIVNG FY PBDIAVEMNSQEPBNNY KTFPVLDDIG SPELYKCLTVMSHMOOXNVPSC3VMEHALH NHYOKSLSLSG [시월번호 126]	EOULVOSGAIVYHFGASIVYSCVSGVTLTE TITELSMQWROAPGHEILPMWGPDPD KCEIYVAREXOCLTYVEITSTIYVYM EIBSTYBETDIALYFCANSIGYHPPDYX GQOTIYVYSS [시월번호 165]	SVYLNQPSVSVYARQGTARITOGGSN NIGSKOHWYQONQGAQVUYIYD SHEBQIIEHBSGSGNSGNTATITN WEACHADYVCOVMGSDNILLIPSGZTK GQOTITVLSQPKAAESVTLPPESSE ELOANKATVLCILIDPYFGAIVYVW KANSFPVAGVETTESKONKNRYA AS9YSLTFPEOMKSH9Y3QVTHE GSTYERTVAFTECS [시월번호 227]	SVYLNQPSVSVYARQGTARITOGGSN IAS KSNWYQONQGAQVUYIYD SHEBQIIEHBSGSGNSGNTATITN WEACHADYVCOVMGSDNILLIPSGZTK LTYL [시월번호 202]
21	1	EOULVOSGAIVYHFGASIVYSCVSGVTLTE TAMQWROAPGHEILPMWGPDPDQETRYAR KCOALTYVEITSTIYVYWEIABTSEIUAL YPCATSHGIBPTWQOZTLVY3ASATGP SVFELAS9KST9GQDIALGCLVNDYPEREV TVANNSGALTS9VHPPAVLOS9GXYI3SY VTV39SLGQVYICQNNHKSSTVOMKRE BKSDICTHTCEPCAPFELLGGSEVLEPFERK KQTMATSRPEYTCVWVSHEDPEVKWY VQGEVHNAKTKHEEDQNS7YHVSIVLVL HOIWLKNEFYCKYSNNALPAETERTISRAK GO PREQVYTLPREHEBMTKNQVSLCIVNG FY PBDIAVEMNSQEPBNNY KTFPVLDDIG SPELYKCLTVMSHMOOXNVPSC3VMEHALH NHYOKSLSLSG [시월번호 119]	EOULVOSGAIVYHFGASIVYSCVSGVTLTE TITELSMQWROAPGHEILPMWGPDPD KCEIYVAREXOCLTYVEITSTIYVYM EIBSTYBETDIALYFCANSIGYHPPDYX GQOTIYVYSS [시월번호 173]	SVYLNQPSVSVYARQGTARITOGGSN NIGSKOHWYQONQGAQVUYIYD SHEBQIIEHBSGSGNSGNTATITN WEACHADYVCOVMGSDNILLIPSGZTK GQOTITVLSQPKAAESVTLPPESSE ELOANKATVLCILIDPYFGAIVYVW KANSFPVAGVETTESKONKNRYA AS9YSLTFPEOMKSH9Y3QVTHE GSTYERTVAFTECS [시월번호 228]	SVYLNQPSVSVYARQGTARITOGGSN IAS KSNWYQONQGAQVUYIYD SHEBQIIEHBSGSGNSGNTATITN WEACHADYVCOVMGSDNILLIPSGZTK LTYL [시월번호 203]

[illegible]

26	1	TVSNISGALTSYVHPAVT.OSSG.YI.15Y VTVSSIS.GTQYV.ICONYHK.SSTVOKNVE PKSDTHTJCEPCAPPELLGGSEVLPPEKP KOTLMTSRTPEVTCVWVDS.HEDPEVKWY VGDVJHNAKTKREBQNST.YVVSYLTVL NO.DW.JKREYCKVSNAL.PA.TEKT.ISKAK GO.PHEQVYLL.PREHEBTK.NOVSLCTVWG FY.PBD.IVDEMNSQOPENNY.KTTPVLDIDG SE.FYKCLTVKSHMOOXV.PSC3VMEALH NIYOKSL.SLSIG. (사출번호 119)	EVOLVOSGAIVNFGANVYS.CVNSGY TTELSKQWYKAP.KHGL.IPMKSGPBD DEBTVYKEREVCHLTVETSTQTYVM ELBISTSEBTLVFCNLSGQDPPDYVM GGOTLVYVS. (사출번호 165)	SVY.TOPESVYVAREGTAR.ITOGAN NIGSKYHMYOONQOAPVU.VYUOD NHP9SG1PHEBSGNSGNATLITN RVEACDEADYVCOVMOSNDLI.P9G GGOTLVU.LGQ9.KAASVTL.PPS9B ELOANNAIVCLIDBPYFGAVTVM KAOS9PVACVETTP9SKONKRYA AASYSLITPEOKSHNSYSQVTHE GSTVETVAFTECS (사출번호 232)	SVY.TOPESVYVAREGTAR.ITOGAN IGS.KSYHMYOONQOAPVU.VYUOD R9SG1PHEBSGNSGNATLITNVE MGDEADYVCOVMOSNDLI.P9GATK VTVL (사출번호 288)
27	1	EVOLVOSGAIVNFGANVYS.CVNSGYTTE T.MOMONROA.SGCL.IPMKSGPBDOTMYAE KFOARLTVEHSTVTVME.LB8T.SELVAL YFCNLSKQYDPDYVMGGOTLVYVSASSTGP SV.FELAB9SK9SGTALGCLVNDYPEREV TVSNISGALTSYVHPAVT.OSSG.YI.15Y VTVSSIS.GTQYV.ICONYHK.SSTVOKNVE PKSDTHTJCEPCAPPELLGGSEVLPPEKP KOTLMTSRTPEVTCVWVDS.HEDPEVKWY VGDVJHNAKTKREBQNST.YVVSYLTVL NO.DW.JKREYCKVSNAL.PA.TEKT.ISKAK GO.PHEQVYLL.PREHEBTK.NOVSLCTVWG FY.PBD.IVDEMNSQOPENNY.KTTPVLDIDG SE.FYKCLTVKSHMOOXV.PSC3VMEALH NIYOKSL.SLSIG. (사출번호 119)	EVOLVOSGAIVNFGANVYS.CVNSGY TTELSKQWYKAP.KHGL.IPMKSGPBD DEBTVYKEREVCHLTVETSTQTYVM ELBISTSEBTLVFCNLSGQDPPDYVM GGOTLVYVS. (사출번호 165)	SVY.TOPESVYVAREGTAR.ITOGAN NIGSKYHMYOONQOAPVU.VYUOD NHP9SG1PHEBSGNSGNATLITN RVEACDEADYVCOVMOSNDLI.P9G GGOTLVU.LGQ9.KAASVTL.PPS9B ELOANNAIVCLIDBPYFGAVTVM KAOS9PVACVETTP9SKONKRYA AASYSLITPEOKSHNSYSQVTHE GSTVETVAFTECS (사출번호 234)	SVY.TOPESVYVAREGTAR.ITOGAN IGS.KSYHMYOONQOAPVU.VYUOD R9SG1PHEBSGNSGNATLITNVE MGDEADYVCOVMOSNDLI.P9GATK VTVL (사출번호 289)
28	1	EVOLVOSGAIVNFGANVYS.CVNSGYTTE T.MOMONROA.SGCL.IPMKSGPBDOTMYAE KFOARLTVEHSTVTVME.LB8T.SELVAL YFCNLSKQYDPDYVMGGOTLVYVSASSTGP SV.FELAB9SK9SGTALGCLVNDYPEREV TVSNISGALTSYVHPAVT.OSSG.YI.15Y VTVSSIS.GTQYV.ICONYHK.SSTVOKNVE PKSDTHTJCEPCAPPELLGGSEVLPPEKP KOTLMTSRTPEVTCVWVDS.HEDPEVKWY VGDVJHNAKTKREBQNST.YVVSYLTVL NO.DW.JKREYCKVSNAL.PA.TEKT.ISKAK GO.PHEQVYLL.PREHEBTK.NOVSLCTVWG FY.PBD.IVDEMNSQOPENNY.KTTPVLDIDG SE.FYKCLTVKSHMOOXV.PSC3VMEALH NIYOKSL.SLSIG. (사출번호 119)	EVOLVOSGAIVNFGANVYS.CVNSGY TTELSKQWYKAP.KHGL.IPMKSGPBD DEBTVYKEREVCHLTVETSTQTYVM ELBISTSEBTLVFCNLSGQDPPDYVM GGOTLVYVS. (사출번호 165)	SVY.TOPESVYVAREGTAR.ITOGAN NIGSKYHMYOONQOAPVU.VYUOD NHP9SG1PHEBSGNSGNATLITN RVEACDEADYVCOVMOSNDLI.P9G GGOTLVU.LGQ9.KAASVTL.PPS9B ELOANNAIVCLIDBPYFGAVTVM KAOS9PVACVETTP9SKONKRYA AASYSLITPEOKSHNSYSQVTHE GSTVETVAFTECS (사출번호 235)	SVY.TOPESVYVAREGTAR.ITOGAN IGS.KSYHMYOONQOAPVU.VYUOD R9SG1PHEBSGNSGNATLITNVE MGDEADYVCOVMOSNDLI.P9GATK VTVL (사출번호 290)

29	1	HOJDLAGEEYKJVSINKALPAPERTISAK QOPREPOVYTLPPSNEENKNOVSLTCLVWG PYPSIDAVIEMNSQFENNYKTPPEVLDIG SPEFYSKLTVDKSRMOQSNVPSQSYMELH NHYOKSLSLRG (사출번호 119)	EOJLVOSGAIEVKEGASIVYSCVSGYTLTE TUTELSNQWOKAPKGLDMKGFPOPD KERTVAERQCHLTYPETSTTYVM ELRSLSEDLATVPCATSHGDFPYVM GQTLVTVWS (사출번호 165)	SVYLTQPSVSVARQKATITOGAN NIGSNVHWQORQGAPEVLYYD SIRHSGEIPERBSNSGNTATITISVE RVKAEADVYCOVMSSNDLLIRG GGANTVUQOPMAPSYTLPPSSSE ELOANKTIVCLIDPYGAVTVAM KAOSSPYMGAVETTPSKOBNRYA ASGYSLTEPOKSHHSYQVTHE GSTVETVAFTCS (사출번호 236)	SVYLTQPSVSVARQKATITOGAN IGSNVHWQORQGAPEVLYYDSD RSGEIPERBSNSGNTATITISVE ADPADVYCOVMSSNDLLIRGGAH ITVL (사출번호 291)
30	1	EOJLVOSGAIEVKEGASIVYSCVSGYTLTE LSMOWROAKGGLPMWGGDFPODQETVAB KEOCHLYTEHSTIVYMEHSLSEDLAT YPCATSHGDFPYVMQOZTLVWYSSASTKPS SVPELAPSRKSTSGGTMALGCLVWYPPREPV TVSNNGALTSQVITPEAVLOSGLYSLSY VTVSSSLQTOYICVWNHPSNTKVNKHE PKSDMTTCPCPCAFELGGSVTFPEERK KOTLMTSRTEPYTCVWVWSHEDEPVKNWY VDOGEVHAKTKEREEOXNSTYVWVSYLTVL HOJDLAGEEYKJVSINKALPAPERTISAK QOPREPOVYTLPPSNEENKNOVSLTCLVWG PYPSIDAVIEMNSQFENNYKTPPEVLDIG SPEFYSKLTVDKSRMOQSNVPSQSYMELH NHYOKSLSLRG (사출번호 119)	EOJLVOSGAIEVKEGASIVYSCVSGYTLTE TUTELSNQWOKAPKGLDMKGFPOPD KERTVAERQCHLTYPETSTTYVM ELRSLSEDLATVPCATSHGDFPYVM GQTLVTVWS (사출번호 165)	SVYLTQPSVSVARQKATITOGAN NIGSNVHWQORQGAPEVLYYD SIRHSGEIPERBSNSGNTATITISVE RVKAEADVYCOVMSSNDLLIRG GGANTVUQOPMAPSYTLPPSSSE ELOANKTIVCLIDPYGAVTVAM KAOSSPYMGAVETTPSKOBNRYA ASGYSLTEPOKSHHSYQVTHE GSTVETVAFTCS (사출번호 237)	SVYLTQPSVSVARQKATITOGAN IGSNVHWQORQGAPEVLYYDSD RSGEIPERBSNSGNTATITISVE ADPADVYCOVMSSNDLLIRGGAH ITVL (사출번호 292)
31	2	QOJLVOSGAIEVKEGASIVYSCVSGYTLTE YELHWOQAKGGLPMWGGDFPODQETVAB KEOCHLYTEHSTIVYMEHSLSEDLAT YPCATSHGDFPYVMQOZTLVWYSSASTKPS SVPELAPSRKSTSGGTMALGCLVWYPPREPV TVSNNGALTSQVITPEAVLOSGLYSLSY VTVSSSLQTOYICVWNHPSNTKVNKHE PKSDMTTCPCPCAFELGGSVTFPEERK KOTLMTSRTEPYTCVWVWSHEDEPVKNWY VDOGEVHAKTKEREEOXNSTYVWVSYLTVL HOJDLAGEEYKJVSINKALPAPERTISAK QOPREPOVYTLPPSNEENKNOVSLTCLVWG PYPSIDAVIEMNSQFENNYKTPPEVLDIG SPEFYSKLTVDKSRMOQSNVPSQSYMELH NHYOKSLSLRG (사출번호 119)	QOJLVOSGAIEVKEGASIVYSCVSGYTLTE YELHWOQAKGGLPMWGGDFPODQETVAB KEOCHLYTEHSTIVYMEHSLSEDLAT YPCATSHGDFPYVMQOZTLVWYSSASTKPS SVPELAPSRKSTSGGTMALGCLVWYPPREPV TVSNNGALTSQVITPEAVLOSGLYSLSY VTVSSSLQTOYICVWNHPSNTKVNKHE PKSDMTTCPCPCAFELGGSVTFPEERK KOTLMTSRTEPYTCVWVWSHEDEPVKNWY VDOGEVHAKTKEREEOXNSTYVWVSYLTVL HOJDLAGEEYKJVSINKALPAPERTISAK QOPREPOVYTLPPSNEENKNOVSLTCLVWG PYPSIDAVIEMNSQFENNYKTPPEVLDIG SPEFYSKLTVDKSRMOQSNVPSQSYMELH NHYOKSLSLRG (사출번호 119)	QOJLVOSGAIEVKEGASIVYSCVSGYTLTE YELHWOQAKGGLPMWGGDFPODQETVAB KEOCHLYTEHSTIVYMEHSLSEDLAT YPCATSHGDFPYVMQOZTLVWYSSASTKPS SVPELAPSRKSTSGGTMALGCLVWYPPREPV TVSNNGALTSQVITPEAVLOSGLYSLSY VTVSSSLQTOYICVWNHPSNTKVNKHE PKSDMTTCPCPCAFELGGSVTFPEERK KOTLMTSRTEPYTCVWVWSHEDEPVKNWY VDOGEVHAKTKEREEOXNSTYVWVSYLTVL HOJDLAGEEYKJVSINKALPAPERTISAK QOPREPOVYTLPPSNEENKNOVSLTCLVWG PYPSIDAVIEMNSQFENNYKTPPEVLDIG SPEFYSKLTVDKSRMOQSNVPSQSYMELH NHYOKSLSLRG (사출번호 238)	QOJLVOSGAIEVKEGASIVYSCVSGYTLTE YELHWOQAKGGLPMWGGDFPODQETVAB KEOCHLYTEHSTIVYMEHSLSEDLAT YPCATSHGDFPYVMQOZTLVWYSSASTKPS SVPELAPSRKSTSGGTMALGCLVWYPPREPV TVSNNGALTSQVITPEAVLOSGLYSLSY VTVSSSLQTOYICVWNHPSNTKVNKHE PKSDMTTCPCPCAFELGGSVTFPEERK KOTLMTSRTEPYTCVWVWSHEDEPVKNWY VDOGEVHAKTKEREEOXNSTYVWVSYLTVL HOJDLAGEEYKJVSINKALPAPERTISAK QOPREPOVYTLPPSNEENKNOVSLTCLVWG PYPSIDAVIEMNSQFENNYKTPPEVLDIG SPEFYSKLTVDKSRMOQSNVPSQSYMELH NHYOKSLSLRG (사출번호 239)

	DS.DSFFLYNKLTVDNHSMOOQVPSCSYMH EALINHYTOKSL.SL.SG (시열번호 129)			
32	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)
33	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)
34	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)	QOVLQSGAEVHREGAUWLSCHVSGSSTID SPTDYFTIMVQOABGKILAMCULVDBE KDEFTVABHVOGVYTTMAGTSTGTAUW ELSLSIREBTZVAYY (시열번호 175) EDWMOQNTVYBS (시열번호 175)

35	2	001V0S0A0V0K0G0A0V0I0P0D0E0T0I0A0E Y0I0M0Q0A0R0G0A0W0I0V0P0D0E0T0I0A0E R0C0A0R0T0T0A0T0I0T0A0M0E0L0S0I0R0E0D0A0V Y0C0A0R0G0I0T0D0A0D0I0M0Q0M0A0V0S0A0S T0G0S0V0P0A0A0S0K0S0S0G0T0A0L0C0I0V0D0E P0P0V0S0N0S0G0A0T0S0V0T0P0A0V0S0S0G0I0Y0S I0S0V0V0S0S0L0G0Q0Y0C0A0V0N0H0E0S0N0T0V0D K0E0P0S0C0M0T0C0P0C0A0P0E0L0G0S0V0P0E0P P0K0E0T0I0M0I0S0R0E0V0C0A0V0V0S0H0E0D0E0V0K P0W0Y0G0E0V0H0A0K0T0E0R0E0C0N0S0T0R0V0S0Y I0T0V0H0M0L0A0K0E0Y0K0V0S0K0A0L0P0A0E0T0E0T0I S0A0G0P0R0E0V0Y0T0L0P0E0N0E0P0A0T0H0V0S0I0T0C I0V0K0P0P0S0D0A0V0E0M0E0N0Q0P0E0N0Y0T0P0E0V0L D0I0D0S0P0E0Y0K0L0T0V0K0S0H0M0Q0A0V0S0C0V0M0 E0A0I0H0Y0K0S0I0S0F0G (시예번호 130)	001V0S0A0V0K0G0A0V0I0P0D0E0T0I0A0E S0T0V0P0I0M0Q0A0P0K0L0A0W0I0V0P0D0E0T0I0A0E D0E0T0I0A0E0R0C0A0R0T0T0A0T0S0T0I0T0A0M E0S0I0S0R0E0D0A0V0Y0C0A0R0G0I0T0D0A0D0I0 P0I0M0Q0M0A0V0S0 (시예번호 176)	00A0T0P0A0V0S0G0R0Q0S0T0I0S0C0T0E S0I0V0G0A0V0S0W0O0H0P0K0A0P0K0A0E0M0I Y0E0N0R0S0V0S0N0R0S0K0S0K0N0A0S0L T0I0G0Q0M0E0A0D0V0C0S0Y0S0S0S0T0F0Y V0P0C0T0K0V0L0Q0M0A0S0V0T0L0P0P S0E0E0L0A0N0K0A0T0V0C0L0I0S0P0P0A0V0T K0A0A0S0Y0S0I0S0T0P0E0M0S0H0R0S0C0V T0H0G0S0T0E0V0A0P0E0C0S (시예번호 239)	00A0T0P0A0V0S0G0R0Q0S0T0I0S0C0T0E S0I0V0G0A0V0S0W0O0H0P0K0A0P0K0A0E0M0I Y0E0N0R0S0V0S0N0R0S0K0S0K0N0A0S0L T0I0G0Q0M0E0A0D0V0C0S0Y0S0S0S0T0F0Y V0P0C0T0K0V0L0Q0M0A0S0V0T0L0P0P S0E0E0L0A0N0K0A0T0V0C0L0I0S0P0P0A0V0T K0A0A0S0Y0S0I0S0T0P0E0M0S0H0R0S0C0V T0H0G0S0T0E0V0A0P0E0C0S (시예번호 294)
36	2	001V0S0A0V0K0G0A0V0I0P0D0E0T0I0A0E Y0I0M0Q0A0R0G0A0W0I0V0P0D0E0T0I0A0E R0C0A0R0T0T0A0T0I0T0A0M0E0L0S0I0R0E0D0A0V Y0C0A0R0G0I0T0D0A0D0I0M0Q0M0A0V0S0A0S T0G0S0V0P0A0A0S0K0S0S0G0T0A0L0C0I0V0D0E P0P0V0S0N0S0G0A0T0S0V0T0P0A0V0S0S0G0I0Y0S I0S0V0V0S0S0L0G0Q0Y0C0A0V0N0H0E0S0N0T0V0D K0E0P0S0C0M0T0C0P0C0A0P0E0L0G0S0V0P0E0P P0K0E0T0I0M0I0S0R0E0V0C0A0V0V0S0H0E0D0E0V0K P0W0Y0G0E0V0H0A0K0T0E0R0E0C0N0S0T0R0V0S0Y I0T0V0H0M0L0A0K0E0Y0K0V0S0K0A0L0P0A0E0T0E0T0I S0A0G0P0R0E0V0Y0T0L0P0E0N0E0P0A0T0H0V0S0I0T0C I0V0K0P0P0S0D0A0V0E0M0E0N0Q0P0E0N0Y0T0P0E0V0L D0I0D0S0P0E0Y0K0L0T0V0K0S0H0M0Q0A0V0S0C0V0M0 E0A0I0H0Y0K0S0I0S0F0G (시예번호 130)	001V0S0A0V0K0G0A0V0I0P0D0E0T0I0A0E S0T0V0P0I0M0Q0A0P0K0L0A0W0I0V0P0D0E0T0I0A0E D0E0T0I0A0E0R0C0A0R0T0T0A0T0S0T0I0T0A0M E0S0I0S0R0E0D0A0V0Y0C0A0R0G0I0T0D0A0D0I0 P0I0M0Q0M0A0V0S0 (시예번호 175)	00A0T0P0A0V0S0G0R0Q0S0T0I0S0C0T0E S0I0V0G0A0V0S0W0O0H0P0K0A0P0K0A0E0M0I Y0E0N0R0S0V0S0N0R0S0K0S0K0N0A0S0L T0I0G0Q0M0E0A0D0V0C0S0Y0S0S0S0T0F0Y V0P0C0T0K0V0L0Q0M0A0S0V0T0L0P0P S0E0E0L0A0N0K0A0T0V0C0L0I0S0P0P0A0V0T K0A0A0S0Y0S0I0S0T0P0E0M0S0H0R0S0C0V T0H0G0S0T0E0V0A0P0E0C0S (시예번호 242)	00A0T0P0A0V0S0G0R0Q0S0T0I0S0C0T0E S0I0V0G0A0V0S0W0O0H0P0K0A0P0K0A0E0M0I Y0E0N0R0S0V0S0N0R0S0K0S0K0N0A0S0L T0I0G0Q0M0E0A0D0V0C0S0Y0S0S0S0T0F0Y V0P0C0T0K0V0L0Q0M0A0S0V0T0L0P0P S0E0E0L0A0N0K0A0T0V0C0L0I0S0P0P0A0V0T K0A0A0S0Y0S0I0S0T0P0E0M0S0H0R0S0C0V T0H0G0S0T0E0V0A0P0E0C0S (시예번호 297)
37	2	001V0S0A0V0K0G0A0V0I0P0D0E0T0I0A0E Y0I0M0Q0A0R0G0A0W0I0V0P0D0E0T0I0A0E R0C0A0R0T0T0A0T0I0T0A0M0E0L0S0I0R0E0D0A0V Y0C0A0R0G0I0T0D0A0D0I0M0Q0M0A0V0S0A0S T0G0S0V0P0A0A0S0K0S0S0G0T0A0L0C0I0V0D0E P0P0V0S0N0S0G0A0T0S0V0T0P0A0V0S0S0G0I0Y0S I0S0V0V0S0S0L0G0Q0Y0C0A0V0N0H0E0S0N0T0V0D K0E0P0S0C0M0T0C0P0C0A0P0E0L0G0S0V0P0E0P P0K0E0T0I0M0I0S0R0E0V0C0A0V0V0S0H0E0D0E0V0K P0W0Y0G0E0V0H0A0K0T0E0R0E0C0N0S0T0R0V0S0Y I0T0V0H0M0L0A0K0E0Y0K0V0S0K0A0L0P0A0E0T0E0T0I S0A0G0P0R0E0V0Y0T0L0P0E0N0E0P0A0T0H0V0S0I0T0C I0V0K0P0P0S0D0A0V0E0M0E0N0Q0P0E0N0Y0T0P0E0V0L D0I0D0S0P0E0Y0K0L0T0V0K0S0H0M0Q0A0V0S0C0V0M0 E0A0I0H0Y0K0S0I0S0F0G (시예번호 129)	001V0S0A0V0K0G0A0V0I0P0D0E0T0I0A0E S0T0V0P0I0M0Q0A0P0K0L0A0W0I0V0P0D0E0T0I0A0E D0E0T0I0A0E0R0C0A0R0T0T0A0T0S0T0I0T0A0M E0S0I0S0R0E0D0A0V0Y0C0A0R0G0I0T0D0A0D0I0 P0I0M0Q0M0A0V0S0 (시예번호 175)	00A0T0P0A0V0S0G0R0Q0S0T0I0S0C0T0E S0I0V0G0A0V0S0W0O0H0P0K0A0P0K0A0E0M0I Y0E0N0R0S0V0S0N0R0S0K0S0K0N0A0S0L T0I0G0Q0M0E0A0D0V0C0S0Y0S0S0S0T0F0Y V0P0C0T0K0V0L0Q0M0A0S0V0T0L0P0P S0E0E0L0A0N0K0A0T0V0C0L0I0S0P0P0A0V0T K0A0A0S0Y0S0I0S0T0P0E0M0S0H0R0S0C0V T0H0G0S0T0E0V0A0P0E0C0S (시예번호 243)	00A0T0P0A0V0S0G0R0Q0S0T0I0S0C0T0E S0I0V0G0A0V0S0W0O0H0P0K0A0P0K0A0E0M0I Y0E0N0R0S0V0S0N0R0S0K0S0K0N0A0S0L T0I0G0Q0M0E0A0D0V0C0S0Y0S0S0S0T0F0Y V0P0C0T0K0V0L0Q0M0A0S0V0T0L0P0P S0E0E0L0A0N0K0A0T0V0C0L0I0S0P0P0A0V0T K0A0A0S0Y0S0I0S0T0P0E0M0S0H0R0S0C0V T0H0G0S0T0E0V0A0P0E0C0S (시예번호 298)
38	3	001V0S0A0V0K0G0A0V0I0P0D0E0T0I0A0E Y0I0M0Q0A0R0G0A0W0I0V0P0D0E0T0I0A0E R0C0A0R0T0T0A0T0I0T0A0M0E0L0S0I0R0E0D0A0V Y0C0A0R0G0I0T0D0A0D0I0M0Q0M0A0V0S0A0S T0G0S0V0P0A0A0S0K0S0S0G0T0A0L0C0I0V0D0E P0P0V0S0N0S0G0A0T0S0V0T0P0A0V0S0S0G0I0Y0S I0S0V0V0S0S0L0G0Q0Y0C0A0V0N0H0E0S0N0T0V0D K0E0P0S0C0M0T0C0P0C0A0P0E0L0G0S0V0P0E0P P0K0E0T0I0M0I0S0R0E0V0C0A0V0V0S0H0E0D0E0V0K P0W0Y0G0E0V0H0A0K0T0E0R0E0C0N0S0T0R0V0S0Y I0T0V0H0M0L0A0K0E0Y0K0V0S0K0A0L0P0A0E0T0E0T0I S0A0G0P0R0E0V0Y0T0L0P0E0N0E0P0A0T0H0V0S0I0T0C I0V0K0P0P0S0D0A0V0E0M0E0N0Q0P0E0N0Y0T0P0E0V0L D0I0D0S0P0E0Y0K0L0T0V0K0S0H0M0Q0A0V0S0C0V0M0 E0A0I0H0Y0K0S0I0S0F0G (시예번호 129)	001V0S0A0V0K0G0A0V0I0P0D0E0T0I0A0E S0T0V0P0I0M0Q0A0P0K0L0A0W0I0V0P0D0E0T0I0A0E D0E0T0I0A0E0R0C0A0R0T0T0A0T0S0T0I0T0A0M E0S0I0S0R0E0D0A0V0Y0C0A0R0G0I0T0D0A0D0I0 P0I0M0Q0M0A0V0S0 (시예번호 175)	00A0T0P0A0V0S0G0R0Q0S0T0I0S0C0T0E S0I0V0G0A0V0S0W0O0H0P0K0A0P0K0A0E0M0I Y0E0N0R0S0V0S0N0R0S0K0S0K0N0A0S0L T0I0G0Q0M0E0A0D0V0C0S0Y0S0S0S0T0F0Y V0P0C0T0K0V0L0Q0M0A0S0V0T0L0P0P S0E0E0L0A0N0K0A0T0V0C0L0I0S0P0P0A0V0T K0A0A0S0Y0S0I0S0T0P0E0M0S0H0R0S0C0V T0H0G0S0T0E0V0A0P0E0C0S (시예번호 243)	00A0T0P0A0V0S0G0R0Q0S0T0I0S0C0T0E S0I0V0G0A0V0S0W0O0H0P0K0A0P0K0A0E0M0I Y0E0N0R0S0V0S0N0R0S0K0S0K0N0A0S0L T0I0G0Q0M0E0A0D0V0C0S0Y0S0S0S0T0F0Y V0P0C0T0K0V0L0Q0M0A0S0V0T0L0P0P S0E0E0L0A0N0K0A0T0V0C0L0I0S0P0P0A0V0T K0A0A0S0Y0S0I0S0T0P0E0M0S0H0R0S0C0V T0H0G0S0T0E0V0A0P0E0C0S (시예번호 298)

39	3	PLASINSTRSGTALGGLVHOFREBYTVS MNSGALTSGHTFRVAVLOSGLVLS.SSVTV PS.SILZGOTYICNHNHRSNTKODRVERKS CDHTCFRCEPABELLOGPSVLPFRPKOT LMI.SREBYTCVVUYNHDEBEVKNWYDG VEVINAKTKREKONSTYRYVSVITVLMOD WJ.NKREKCVSNKALPAB1KHT1SKAKOP REFOVUTLLESREBEKTKOVETLCLVGFPR SDI.VIEMESKODRENNYKTEPEVLDVGSFE LYSHLTVDKSNWQXVNSCSVMNIALHNHY TOKSLSISFG (시월번호 131)	ELSLINREBYTVVCAVESYGMWQOG TLVTVS (시월번호 177)	GTLEIKHTVAAASYVTFEESDEOL KSGTASVCLLNHPREAVOMV DNALOSNOCSEVTEODKOSTYSL STTLISNADYEHKHYVACEVTHOG LSRVTKSPNRDEC (시월번호 244)	QEPENATVYCOOLNSYETLFGGFTLE EIK (시월번호 299)
40	4	EYQVYOGAEVYKRGASVYVASCYVGTITTE SSHMVNOQKGLMKAJLVDEKDEITIAQ KQOQVATVHDSITVATHELSHSDVAV ITCANREKMSQKABEV.MQOQVATVISAAS TGESHTLSSNSISGAPALVQKHTF TASVTVSNAGLONSTVSNKOSHTV TASVTVSNAGLONSTVSNKOSHTV KRYEKSCHTNTCSGAPAFILOGSEVLP PRKENTMISREBYTCVVUYNHDEBEVKNWYDG PQVYVOCUYNHAKREKREKOVSTYRYV TVV.HOMLAKOHTYKCVSNKALPAB1KHT1 SKAKOPREFOVUTLLESREBEKTKOVETLCLVGFPR SDI.VIEMESKODRENNYKTEPEVLDVGSFE LYSHLTVDKSNWQXVNSCSVMNIALHNHY TOKSLSISFG (시월번호 131)	EYQVYOGAEVYKRGASVYVASCYVGTITTE TLESSEMYVNOHONKGLMKAJLVDE KQOQVATVHDSITVATHELSHSDVAV ELSLINREBYTVVCAVESYGMWQOG TLVTVS (시월번호 179)	QSVTQFESVLSANSGQNT1SG368 SSNLSISVYAMKQOLGAPAKLLIT DNKNRSGTFRHESNSNGTSMKGL TQUGZQDQDQ1TQUGWMSLSANV SEKQANKEVYVQEPREKATVLEPES KPKASNSNADYETFEESQONK VYAKSYSTLITECOMKNSISQOVT HDSYETVETVAFETES (시월번호 246)	QSVTQFESVLSANSGQNT1SG368 SNLSISVYAMKQOLGAPAKLLIT DNKNRSGTFRHESNSNGTSMKGL TQUGZQDQDQ1TQUGWMSLSANV SEKQANKEVYVQEPREKATVLEPES KPKASNSNADYETFEESQONK VYAKSYSTLITECOMKNSISQOVT HDSYETVETVAFETES (시월번호 301)
41	4	EYQVYOGAEVYKRGASVYVASCYVGTITTE SSHMVNOQKGLMKAJLVDEKDEITIAQ KQOQVATVHDSITVATHELSHSDVAV ITCANREKMSQKABEV.MQOQVATVISAAS TGESHTLSSNSISGAPALVQKHTF TASVTVSNAGLONSTVSNKOSHTV TASVTVSNAGLONSTVSNKOSHTV KRYEKSCHTNTCSGAPAFILOGSEVLP PRKENTMISREBYTCVVUYNHDEBEVKNWYDG PQVYVOCUYNHAKREKREKOVSTYRYV TVV.HOMLAKOHTYKCVSNKALPAB1KHT1 SKAKOPREFOVUTLLESREBEKTKOVETLCLVGFPR SDI.VIEMESKODRENNYKTEPEVLDVGSFE LYSHLTVDKSNWQXVNSCSVMNIALHNHY TOKSLSISFG (시월번호 131)	EYQVYOGAEVYKRGASVYVASCYVGTITTE TLESSEMYVNOHONKGLMKAJLVDE KQOQVATVHDSITVATHELSHSDVAV ELSLINREBYTVVCAVESYGMWQOG TLVTVS (시월번호 180)	QSVTQFESVLSANSGQNT1SG368 SSNLSISVYAMKQOLGAPAKLLIT DNKNRSGTFRHESNSNGTSMKGL TQUGZQDQDQ1TQUGWMSLSANV SEKQANKEVYVQEPREKATVLEPES KPKASNSNADYETFEESQONK VYAKSYSTLITECOMKNSISQOVT HDSYETVETVAFETES (시월번호 246)	QSVTQFESVLSANSGQNT1SG368 SNLSISVYAMKQOLGAPAKLLIT DNKNRSGTFRHESNSNGTSMKGL TQUGZQDQDQ1TQUGWMSLSANV SEKQANKEVYVQEPREKATVLEPES KPKASNSNADYETFEESQONK VYAKSYSTLITECOMKNSISQOVT HDSYETVETVAFETES (시월번호 301)

[0728]

42	4	PERKUTIM, SIFERT, CUVIVSHEDJEV FMVIVGAEVNAKTEREJOVSTYRVVS LTVLJOM, INGEHYCKVSNKAL, PAF, EKT SKAKOQREJOVTLIPREHEMTKOVSLTC LVKOPFBD, AVEMSNQOP ENNYKTEPEVL DSDSPELYNKLTVDKSNKOOVPSQVMH EALINHYTOKSLSLSDG (사월번호 134)	EOVLVGSAGVYVIRGASVYVSCVAGOTTE LTMVIVKAPRAGCLIMVILYPERDKETVVO KOCRVNTLETSTVAYELSLSLSDG YV CALEKSKKXALAFU, WGOQVTVSAS TKGSIYFPLASHSKSHSGTALOGIVKOF PEFVTVSNKALISGVYFPAVLOSGLYS LSSTVIVSSIGOTYICGVNHSKSTVVD KRVKSKCKMTCPCOPAFELLOGSPVLEP PERKUTIM, SIFERT, CUVIVSHEDJEV FMVIVGAEVNAKTEREJOVSTYRVVS LTVLJOM, INGEHYCKVSNKAL, PAF, EKT SKAKOQREJOVTLIPREHEMTKOVSLTC LVKOPFBD, AVEMSNQOP ENNYKTEPEVL DSDSPELYNKLTVDKSNKOOVPSQVMH EALINHYTOKSLSLSDG (사월번호 134)	OSVLTQPSVSAARGQVTLISGSGS SNKTSYVSAMVOOLSGTAPHLITV DNNRPSGCEFDHFGNSGTSAKLS INGLODEADUYOGWMSLSAMV RSGCKLTVAGOPKAPSVTLPPES SHELOKNAKLVCLISDPYGAUV AMVDSFVACVETTESKSNK VYASVSLTPBOKSHRYSQVOT HKSSTVETVAFECSS (사월번호 247)	OSVLTQPSVSAARGQVTLISGSGS SNKTSYVSAMVOOLSGTAPHLITV DNNRPSGCEFDHFGNSGTSAKLS INGLODEADUYOGWMSLSAMV RSGCKLTVAGOPKAPSVTLPPES SHELOKNAKLVCLISDPYGAUV AMVDSFVACVETTESKSNK VYASVSLTPBOKSHRYSQVOT HKSSTVETVAFECSS (사월번호 302)
43	6	EOVLVGSAGVYVIRGASVYVSCVAGOTFSS LTMVIVKAPRAGCLIMVILYPERDKETVVO KOCRVNTLETSTVAYELSLSLSDG YV CALEKSKKXALAFU, WGOQVTVSAS TKGSIYFPLASHSKSHSGTALOGIVKOF PEFVTVSNKALISGVYFPAVLOSGLYS LSSTVIVSSIGOTYICGVNHSKSTVVD KRVKSKCKMTCPCOPAFELLOGSPVLEP PERKUTIM, SIFERT, CUVIVSHEDJEV FMVIVGAEVNAKTEREJOVSTYRVVS LTVLJOM, INGEHYCKVSNKAL, PAF, EKT SKAKOQREJOVTLIPREHEMTKOVSLTC LVKOPFBD, AVEMSNQOP ENNYKTEPEVL DSDSPELYNKLTVDKSNKOOVPSQVMH EALINHYTOKSLSLSDG (사월번호 134)	EOVLVGSAGVYVIRGASVYVSCVAGOTFSS LTMVIVKAPRAGCLIMVILYPERDKETVVO KOCRVNTLETSTVAYELSLSLSDG YV CALEKSKKXALAFU, WGOQVTVSAS TKGSIYFPLASHSKSHSGTALOGIVKOF PEFVTVSNKALISGVYFPAVLOSGLYS LSSTVIVSSIGOTYICGVNHSKSTVVD KRVKSKCKMTCPCOPAFELLOGSPVLEP PERKUTIM, SIFERT, CUVIVSHEDJEV FMVIVGAEVNAKTEREJOVSTYRVVS LTVLJOM, INGEHYCKVSNKAL, PAF, EKT SKAKOQREJOVTLIPREHEMTKOVSLTC LVKOPFBD, AVEMSNQOP ENNYKTEPEVL DSDSPELYNKLTVDKSNKOOVPSQVMH EALINHYTOKSLSLSDG (사월번호 181)	SHELTQPSVSAARGQVTLISGSGS SNKTSYVSAMVOOLSGTAPHLITV DNNRPSGCEFDHFGNSGTSAKLS INGLODEADUYOGWMSLSAMV RSGCKLTVAGOPKAPSVTLPPES SHELOKNAKLVCLISDPYGAUV AMVDSFVACVETTESKSNK VYASVSLTPBOKSHRYSQVOT HKSSTVETVAFECSS (사월번호 248)	SHELTQPSVSAARGQVTLISGSGS SNKTSYVSAMVOOLSGTAPHLITV DNNRPSGCEFDHFGNSGTSAKLS INGLODEADUYOGWMSLSAMV RSGCKLTVAGOPKAPSVTLPPES SHELOKNAKLVCLISDPYGAUV AMVDSFVACVETTESKSNK VYASVSLTPBOKSHRYSQVOT HKSSTVETVAFECSS (사월번호 303)
44	6	EOVLVGSAGVYVIRGASVYVSCVAGOTFSS LTMVIVKAPRAGCLIMVILYPERDKETVVO KOCRVNTLETSTVAYELSLSLSDG YV CALEKSKKXALAFU, WGOQVTVSAS TKGSIYFPLASHSKSHSGTALOGIVKOF PEFVTVSNKALISGVYFPAVLOSGLYS LSSTVIVSSIGOTYICGVNHSKSTVVD KRVKSKCKMTCPCOPAFELLOGSPVLEP PERKUTIM, SIFERT, CUVIVSHEDJEV FMVIVGAEVNAKTEREJOVSTYRVVS LTVLJOM, INGEHYCKVSNKAL, PAF, EKT SKAKOQREJOVTLIPREHEMTKOVSLTC LVKOPFBD, AVEMSNQOP ENNYKTEPEVL DSDSPELYNKLTVDKSNKOOVPSQVMH EALINHYTOKSLSLSDG (사월번호 135)	EOVLVGSAGVYVIRGASVYVSCVAGOTFSS LTMVIVKAPRAGCLIMVILYPERDKETVVO KOCRVNTLETSTVAYELSLSLSDG YV CALEKSKKXALAFU, WGOQVTVSAS TKGSIYFPLASHSKSHSGTALOGIVKOF PEFVTVSNKALISGVYFPAVLOSGLYS LSSTVIVSSIGOTYICGVNHSKSTVVD KRVKSKCKMTCPCOPAFELLOGSPVLEP PERKUTIM, SIFERT, CUVIVSHEDJEV FMVIVGAEVNAKTEREJOVSTYRVVS LTVLJOM, INGEHYCKVSNKAL, PAF, EKT SKAKOQREJOVTLIPREHEMTKOVSLTC LVKOPFBD, AVEMSNQOP ENNYKTEPEVL DSDSPELYNKLTVDKSNKOOVPSQVMH EALINHYTOKSLSLSDG (사월번호 182)	SVTLTQPSVSAARGQVTLISGSGS SNKTSYVSAMVOOLSGTAPHLITV DNNRPSGCEFDHFGNSGTSAKLS INGLODEADUYOGWMSLSAMV RSGCKLTVAGOPKAPSVTLPPES SHELOKNAKLVCLISDPYGAUV AMVDSFVACVETTESKSNK VYASVSLTPBOKSHRYSQVOT HKSSTVETVAFECSS (사월번호 249)	SVTLTQPSVSAARGQVTLISGSGS SNKTSYVSAMVOOLSGTAPHLITV DNNRPSGCEFDHFGNSGTSAKLS INGLODEADUYOGWMSLSAMV RSGCKLTVAGOPKAPSVTLPPES SHELOKNAKLVCLISDPYGAUV AMVDSFVACVETTESKSNK VYASVSLTPBOKSHRYSQVOT HKSSTVETVAFECSS (사월번호 304)

[illegible]

48	6	TEPVLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 136)	EVQJLVOSGAEVKRGSSVWV9CKASGQTFSS TSS3TASVWQAEQQLMWG11PT18GTANAO KQOAVTITAKISTSTANMLLSLSLEDAV T1CASPFIRSGIMWHT1TGKDWQOQTVT VSASHTKQSVFFLA98H9750GFMALCCL VADFFREPVVMSNGSLTSGVTFPAVLOS SGLTSSSVTVSSJLQ9T11CAVNHES STKQKRVHSCIKHTQPCAPFELLOGP SFELPEKQTLKLSHTEVTCVAVSHIE DEVEKSNVYQVEVNHAKTKEHQNSST1 ZKPELNNQKREPOVTTKEPHEKNTKQ VQKQNSHSSSTANMLKSHQKQNTK TERTLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 136)	EVQJLVOSGAEVKRGSSVWV9CKASGQTFSS TSS3TASVWQAEQQLMWG11PT18GTANAO KQOAVTITAKISTSTANMLLSLSLEDAV T1CASPFIRSGIMWHT1TGKDWQOQTVT VSASHTKQSVFFLA98H9750GFMALCCL VADFFREPVVMSNGSLTSGVTFPAVLOS SGLTSSSVTVSSJLQ9T11CAVNHES STKQKRVHSCIKHTQPCAPFELLOGP SFELPEKQTLKLSHTEVTCVAVSHIE DEVEKSNVYQVEVNHAKTKEHQNSST1 ZKPELNNQKREPOVTTKEPHEKNTKQ VQKQNSHSSSTANMLKSHQKQNTK TERTLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 182)	3VYLTQEP9SVYAKGRTALITOGANN N1KNSVWVHQKQGFVAVLYQD KNSHSG1EHESSGNSSTATLITIS GTQKQKNDYTCQWMSSTVFGGKTLT TKLVLCQFPAKSVTLFESBEEL QKNNKLVCL1SDTFPGAVTMAK QSSPVAGVETTSKQNNKTMAS STLSLTFBQKSHH93QQTTHDS TVERTVAFTECS (4월번호 253)	3VYLTQEP9SVYAKGRTALITOGANN I9KNSVWVHQKQGFVAVLYQKQK R99GLPRHSGNSSTATLITISQK AKQKADYTCQWMSSTVFGGKTLT VL (4월번호 308)
49	5	TEPVLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 136)	EVQJLVOSGAEVKRGSSVWV9CKASGQTFSS TSS3TASVWQAEQQLMWG11PT18GTANAO KQOAVTITAKISTSTANMLLSLSLEDAV T1CASPFIRSGIMWHT1TGKDWQOQTVT VSASHTKQSVFFLA98H9750GFMALCCL VADFFREPVVMSNGSLTSGVTFPAVLOS SGLTSSSVTVSSJLQ9T11CAVNHES STKQKRVHSCIKHTQPCAPFELLOGP SFELPEKQTLKLSHTEVTCVAVSHIE DEVEKSNVYQVEVNHAKTKEHQNSST1 ZKPELNNQKREPOVTTKEPHEKNTKQ VQKQNSHSSSTANMLKSHQKQNTK TERTLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 136)	EVQJLVOSGAEVKRGSSVWV9CKASGQTFSS TSS3TASVWQAEQQLMWG11PT18GTANAO KQOAVTITAKISTSTANMLLSLSLEDAV T1CASPFIRSGIMWHT1TGKDWQOQTVT VSASHTKQSVFFLA98H9750GFMALCCL VADFFREPVVMSNGSLTSGVTFPAVLOS SGLTSSSVTVSSJLQ9T11CAVNHES STKQKRVHSCIKHTQPCAPFELLOGP SFELPEKQTLKLSHTEVTCVAVSHIE DEVEKSNVYQVEVNHAKTKEHQNSST1 ZKPELNNQKREPOVTTKEPHEKNTKQ VQKQNSHSSSTANMLKSHQKQNTK TERTLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 182)	3VYLTQEP9SVYAKGRTALITOGANN N1KNSVWVHQKQGFVAVLYQD KNSHSG1EHESSGNSSTATLITIS GTQKQKNDYTCQWMSSTVFGGKTLT TKLVLCQFPAKSVTLFESBEEL QKNNKLVCL1SDTFPGAVTMAK QSSPVAGVETTSKQNNKTMAS STLSLTFBQKSHH93QQTTHDS TVERTVAFTECS (4월번호 254)	3VYLTQEP9SVYAKGRTALITOGANN I9KNSVWVHQKQGFVAVLYQKQK R99GLPRHSGNSSTATLITISQK AKQKADYTCQWMSSTVFGGKTLT VL (4월번호 309)
50	6	TEPVLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 136)	EVQJLVOSGAEVKRGSSVWV9CKASGQTFSS TSS3TASVWQAEQQLMWG11PT18GTANAO KQOAVTITAKISTSTANMLLSLSLEDAV T1CASPFIRSGIMWHT1TGKDWQOQTVT VSASHTKQSVFFLA98H9750GFMALCCL VADFFREPVVMSNGSLTSGVTFPAVLOS SGLTSSSVTVSSJLQ9T11CAVNHES STKQKRVHSCIKHTQPCAPFELLOGP SFELPEKQTLKLSHTEVTCVAVSHIE DEVEKSNVYQVEVNHAKTKEHQNSST1 ZKPELNNQKREPOVTTKEPHEKNTKQ VQKQNSHSSSTANMLKSHQKQNTK TERTLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 136)	EVQJLVOSGAEVKRGSSVWV9CKASGQTFSS TSS3TASVWQAEQQLMWG11PT18GTANAO KQOAVTITAKISTSTANMLLSLSLEDAV T1CASPFIRSGIMWHT1TGKDWQOQTVT VSASHTKQSVFFLA98H9750GFMALCCL VADFFREPVVMSNGSLTSGVTFPAVLOS SGLTSSSVTVSSJLQ9T11CAVNHES STKQKRVHSCIKHTQPCAPFELLOGP SFELPEKQTLKLSHTEVTCVAVSHIE DEVEKSNVYQVEVNHAKTKEHQNSST1 ZKPELNNQKREPOVTTKEPHEKNTKQ VQKQNSHSSSTANMLKSHQKQNTK TERTLDOSFELTAKITVDSHMOQNVES CSVNHKLNHHTQNSLSISBG (4월번호 184)	3VYLTQEP9SVYAKGRTALITOGANN N1KNSVWVHQKQGFVAVLYQD KNSHSG1EHESSGNSSTATLITIS GTQKQKNDYTCQWMSSTVFGGKTLT TKLVLCQFPAKSVTLFESBEEL QKNNKLVCL1SDTFPGAVTMAK QSSPVAGVETTSKQNNKTMAS STLSLTFBQKSHH93QQTTHDS TVERTVAFTECS (4월번호 255)	3VYLTQEP9SVYAKGRTALITOGANN I9KNSVWVHQKQGFVAVLYQKQK R99GLPRHSGNSSTATLITISQK AKQKADYTCQWMSSTVFGGKTLT VL (4월번호 310)

51	6	EVOLVOSGAEVNKGASVWVSCHAKOGTSS VAIIMVNOARQKLEWGLIPREKANTAO KQORNTITADESTIVAMELSISREIVAV YVCAISFELKSGKWMVWYKGMWQOTTVT VSSSTKQSPYELAPSRKTSGGTALCLT VADPEEPYVMSNGALISQHTPEAVLOS SGTISVAVVSSISQOTYICVWNNES NTKIDRREBESQDHTQPCAPFELGAP SVFLPEPHKDTMSREPEVTCVIVSHE DEEKENWYVGVENVHANTKEREQNSTY RVVSGLVLIQJMLNGEKCKYSKALAP IKETLSMKQOPREOVYTLPPSREHTNOQ VSLTCLVKGSPYBDAVMEISNGQFENNYT TPFVLDOSPFYKLTVDKSRMOQAVFS CSVHEALNNHYOKSISLSBG (사출번호 136)	EVOLVOSGAEVNKGASVWVSCHAKOG TPSSYALSNVNOARQKLEWGLIPI RGRANYKQKQAVTTTADPESTIVAM ELSLAREIVAVYVCAISFELKSGKWM HYVOMWQOTTVTYS (사출번호 182)	SYELTOPPSVAVKGTARITTOON KIGKNSVHMYQOKQOAVLIVYOD SRPSGIFERFSGNSQNTLTIS QTOAMKADYVQAMSGSTVWVGG TLTVIQQPKAPSVTLPPSSREL QANKATVCLISDYEGAVVAMA DSPEVACVETTESHQNSNVAS SYLSLPEQKSHRYSQVTHOS TYERTVAFECSS (사출번호 256)	SYELTOPPSVAVKGTARITTOONK ICFNSVHMYQOKQOAVLIVYODSK RPSGIFERFSGNSQNTLTISQTO AMKADYVQAMSGSTVWVGGTET VL (사출번호 311)
52	12	EVOLVOSGAEVNKGASVWVSCHVSGVTLTE LSMNVNOARQKLEWGLVDPKDETIAE KQORNTITATSTIVAMELSISREIVAV YVCAITIGROYDYWQOTLVYSSASGTGP SVFLASNSKTSGGTALCLVNDYPEREV TVSNGSGLTSQVTPPAVLOSGLYSLSV VTVSSISQOTYICVNNHKSSTVOKME PKSCKHTQPCAPFELGQSPVLPPEK KOTLMSREPEVTCVIVSHEDEEKENWY VDGEVNNAKTNEREQNSTYRVVSGLVTL HODMLNGEKCKYSKALAPIKETLSKAK QOPREOVYTLPPSREHTNOQVSLTCLVNG FYPSDIAVMSNGQFENNYKTPEVLDOS SPFLKLTVDKSRMOQAVFSCVHEALH NNHYOKSISLSBG (사출번호 139)	EVOLVOSGAEVNKGASVWVSCHVSGY TITELSNVNOARQKLEWGLVDPDE KERTYAREEVAVTTTADPESTIVAM ELSSREIVAVYVCAITIGROYDYW GGOTLVYSS (사출번호 185)	DIOITQSPSLSASVGRVTTIOON QODLSVYLMYQOKQKAKFLIYD ASNLKTEVGERFSGNSGTPTPTTL SSLOPEDATVYQOQVIMFLTRGG GFKLEIKHTVAAFSVTPPSREBOL KQGTASVCLNNFPRKAVOMV IMALQNSQOEIVTEQDNGTYSLS SSTITLSKADYEMHVVACEVTHOS LSSEVNSPVRGEC (사출번호 257)	DIOITQSPSLSASVGRVTTIOON QODLSVYLMYQOKQKAKFLIYD NEETGVSRPSGNSGTPTPTLSL QOPEDATVYQOQVIMFLTRGGKFL EIK (사출번호 312)
53	13	QOVLVOSGAEVNKGASVWVSCHVSGVTLTE LSMNVNOARQKLEWGLVDPKDETIAO KQORNTITATSTIVAMELSISREIVAV YVCAITIGROYDYWQOTLVYSSASGTGP SVFLASNSKTSGGTALCLVNDYPEREV TVSNGSGLTSQVTPPAVLOSGLYSLSV VTVSSISQOTYICVNNHKSSTVOKME PKSCKHTQPCAPFELGQSPVLPPEK KOTLMSREPEVTCVIVSHEDEEKENWY VDGEVNNAKTNEREQNSTYRVVSGLVTL HODMLNGEKCKYSKALAPIKETLSKAK QOPREOVYTLPPSREHTNOQVSLTCLVNG FYPSDIAVMSNGQFENNYKTPEVLDOS SPFLKLTVDKSRMOQAVFSCVHEALH NNHYOKSISLSBG (사출번호 186)	QOVLVOSGAEVNKGASVWVSCHVSGY TITELSNVNOARQKLEWGLVDPDE KERTYAREEVAVTTTADPESTIVAM ELSSREIVAVYVCAITIGROYDYW GGOTLVYSS (사출번호 186)	QOALTOPPSVSGSFGQAVTISQGT NTDVGAYLIVSVMYQOKHKAFLIYD VYVSWPESGVPRDRPSGNSQNTLTIS TISQLOADEADYVCCSVANHS9 RGGGTIVYVGGOPKAPSVTLPPSS SHELQANKATVCLISDYEGAVV AMKADSVFVAGVETTESHQNSNK VYASSTLTPEQKSHRYSQVTHOS HGSSTVETVAFECSS (사출번호 258)	QOALTOPPSVSGSFGQAVTISQGT NTDVGAYLIVSVMYQOKHKAFLIYD VSWPESGVPRDRPSGNSQNTLTIS GIOADEADYVCCSVANHS9RGG TKTYVL (사출번호 313)

		GSPELYSKITVINKBMOQANVPSGVNHIAL HHYOKSISISRG (서열번호 140)			
54	14	QVTLKESGKILKESQTLSTICSPGESIST SGMWQMIKQSGKELKMLAHIMDDKRYN EYLIKQVTLISNUTSNKQVTLKITSYDADTA TYCASAASSTVGMQQTITVSSASTG PSPPFLAPSKSTSGQTFALGCLVMDYPER VTVMNSGALTSGVTFPAVLOSGLYSLS VVTVPSSISYQVYICQVNHKPSNTKIDKRV EPKSCQTHCPKPCABELLGGSVPLPBP PRTIMIRTFEVCVVDVSHDEVEKTNM YVDVENVNATKPREQYNSTYVVSVLTV LHODLANKKCKVSHKALPAPIKTISKA KQPREQVYTLPSRHEPMTKQVSLCLVK GSPESDIANVMKQSENNYKTFPVLDSD GSPELYSKITVINKBMOQANVPSGVNHIAL HHYOKSISISRG (서열번호 141)	QVTLKESGKILKESQTLSTICSPSGE SISTSGMWQMIKQSGKELKMLAHIM MDDKRYNVEYLIKQVTLISNUTSNKQV LKITSYDADTATYCASASSTVGMQQTITV SGE (서열번호 107)	DIVLTQSPASLAVSLQONATISCKA SOSVYIDKNSPMWYQKQGPRL LITTSILIESGIPARSGSGSTDF TLNHPVEHDATYCCQSNEDPM TRQGTNLEIKRVTVAASVPIPPS DEQJSGTASVYCLINPYREARV QMWYKMLQSGNSQESVTEQSDNS TVSISSTLTISKADYERKHVYACEV THQGLSPVTKSPRQEC (서열번호 299)	DIVLTQSPASLAVSLQONATISCKAS QSVYIDKNSPMWYQKQGPRL TVASILIESGIPARSGSGSGTDFTLN HPVEHDATYCCQSNEDPM GTKEIK (서열번호 314)

[0733]

표 5

3가지 모클론 및 이들의 변이체의 중쇄, 중쇄 가변 영역, 경쇄 및 경쇄 가변 영역 시열.

클론 번호	중쇄 시열	VR	경쇄 시열	VL
6	EVQIVSGAGAEVKKFGASVAVSCKVSGITLTLSMQWVROAGGNG LEMWGDFDIDKEETVAHEKQVXKLTVEITVTSITVYVELNSLTS EVTALVPCATSGQDPPQDWGQTLTVTSASSTKSPSPFLAS SKSPSGGTAALGCLVKNQDFPEPVVWNSGALTSQVHTPEANLQ SSGYSLSVAVFESSELGTQVTCGNHKGSTRTVKKEVEKS CMKHTCFPCPAFELJGSPSVLPFPREMTIMISRFPEVTCV VIVSHEDEVEKSNWVXQVEVNMATKEHEEQNSTYRVAIVLT	EVQIVSGAGAEVKKFGASVAVSCKV SGITLTLSMQWVROAGGNGLEWM GQFDEIDKEETVAHEKQVXKLTVE ITSTVYVELNSLTSITSEDTALVYC ASTSGIDPEPDWGQTLTVTS (서열번호 165)	QSAITQPAVSSSGRQGSITTSCTG TSSDVGGVAVSWYQOHGKAKEL MTEVSNRSGVSNRSGNSGNT MTLIRNVEAGLEADVYQVWDS NDLLIRGAGTKELVLSQERKAFV TLFPSSHELOAHKATVCLISDF YFGAVTVAMKADSPVMAGVTTT	QSAITQPAVSSSGRQGSITTSCTG TSSDVGGVAVSWYQOHGKAKEL MTEVSNRSGVSNRSGNSGNT MTLIRNVEAGLEADVYQVWDS NDLLIRGAGTKELV (서열번호 268)

[illegible]

64	EVOL.VSGA.FVNR.BGA.SVUS.CV SCV.TTLE.SMOV.VROA.BKCKL.EPM GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE ATSR.VY.PDPT.WGOST.LVTVSS (사)엘비호 1961	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL.QZOP.KA.SV T1.PESSBELO.NKAT.IVCL1SDP VPG.VTVAM.KA.SV.PVAG.VERTT PSKONNK.VA.SV.T1.S1TP.BOMNS HRS.VS.CYTHG.SVETN.VA.FTEC S (사)엘비호 2131	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL (사)엘비호 2681
65	EVOL.VSGA.FVNR.BGA.SVUS.CV SCV.TTLE.SMOV.VROA.BKCKL.EPM GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE ATSR.VY.PDPT.WGOST.LVTVSS (사)엘비호 1651	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL.QZOP.KA.SV T1.PESSBELO.NKAT.IVCL1SDP VPG.VTVAM.KA.SV.PVAG.VERTT PSKONNK.VA.SV.T1.S1TP.BOMNS HRS.VS.CYTHG.SVETN.VA.FTEC S (사)엘비호 2601	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL (사)엘비호 3151
66	EVOL.VSGA.FVNR.BGA.SVUS.CV SCV.TTLE.SMOV.VROA.BKCKL.EPM GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE ATSR.VY.PDPT.WGOST.LVTVSS (사)엘비호 1801	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL.QZOP.KA.SV T1.PESSBELO.NKAT.IVCL1SDP VPG.VTVAM.KA.SV.PVAG.VERTT PSKONNK.VA.SV.T1.S1TP.BOMNS HRS.VS.CYTHG.SVETN.VA.FTEC S (사)엘비호 2601	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL (사)엘비호 3151
67	EVOL.VSGA.FVNR.BGA.SVUS.CV SCV.TTLE.SMOV.VROA.BKCKL.EPM GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE ATSR.VY.PDPT.WGOST.LVTVSS (사)엘비호 1891	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL.QZOP.KA.SV T1.PESSBELO.NKAT.IVCL1SDP VPG.VTVAM.KA.SV.PVAG.VERTT PSKONNK.VA.SV.T1.S1TP.BOMNS HRS.VS.CYTHG.SVETN.VA.FTEC S (사)엘비호 2601	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL (사)엘비호 3151
68	EVOL.VSGA.FVNR.BGA.SVUS.CV SCV.TTLE.SMOV.VROA.BKCKL.EPM GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE GSDT.DSDGNTV.A.HKOCBL.VYTE ATSR.VY.PDPT.WGOST.LVTVSS (사)엘비호 1441	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL (사)엘비호 2601	Q8A.LTQASV.SGROG.TT1.SCTG TSJ.DVSGVY.VSGV.KOONH.RATL M.VY.EVSNH.SG1.PEPP.SGNSGNT NTT.T1.SVBEA.GNEADV.YOY.MNS ND.L1.RGGGT.KITVL (사)엘비호 3151

73	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG L.EWAGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS EDTAYVCHTSBOYO.PPYWQOZTLVYSA.SWGASVPELAS SGSTQGTALASGLV.KVOY.PPEPVYVNSISA.LTSGOVPFAYLS SGGLVYSVUYVPS.SL.GTCVYI.CNKNHPS.GNT.KYDREVERKS CDKHTCPBCAFEL.LGGSBYVPI.PPEKHUT.LM.SRTEBYVUT VDSHDEPVEVONV.VDSVEVYVNAKTHREOVASTVEVYVUT VLJHOGM.NGKRYCKVSNALPAE.IENTISK.AKQO.FREOVUTL PESREDETNQVIT.CLVGEP.PSDVAIEME.SNGO.FENNTTP PYLDGDS.PFT.YAKL.TVYNSHMOOSVPSCS.VMHEL.IHNYOK SLSISRG. (시열번호 149)	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG SGCTITEL.SMOWROAERNGKLEMM GGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS DTSQTVYVME.LSLSIBHETAYVRC ACSBQYPTDOWQOZTLVYSA. (시열번호 195)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG TS.SIDGCVYVYVNOQROGA.EVU VYVEVNSHRS.GI.PBRPSNSGNT ATITTSIWEAGDEADYVOQWNSND NDLI.I.RGGGT.KLTVL YFGAVTYAMKADSPVAGVETTP PSKQNNKYASSVYI.SITPEOKNS HRSVCOYTHESSTVENTVAPTEC S. (시열번호 260)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG TS.SIDGCVYVYVNOQROGA.EVU VYVEVNSHRS.GI.PBRPSNSGNT ATITTSIWEAGDEADYVOQWNSND NDLI.I.RGGGT.KLTVL (시열번호 315)
74	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG L.EWAGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS EDTAYVCHTSBOYO.PPYWQOZTLVYSA.SWGASVPELAS SGSTQGTALASGLV.KVOY.PPEPVYVNSISA.LTSGOVPFAYLS SGGLVYSVUYVPS.SL.GTCVYI.CNKNHPS.GNT.KYDREVERKS CDKHTCPBCAFEL.LGGSBYVPI.PPEKHUT.LM.SRTEBYVUT VDSHDEPVEVONV.VDSVEVYVNAKTHREOVASTVEVYVUT VLJHOGM.NGKRYCKVSNALPAE.IENTISK.AKQO.FREOVUTL PESREDETNQVIT.CLVGEP.PSDVAIEME.SNGO.FENNTTP PYLDGDS.PFT.YAKL.TVYNSHMOOSVPSCS.VMHEL.IHNYOK SLSISRG. (시열번호 150)	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG SGCTITEL.SMOWROAERNGKLEMM GGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS DTSQTVYVME.LSLSIBHETAYVRC ACSBQYPTDOWQOZTLVYSA. (시열번호 196)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG TS.SIDGCVYVYVNOQROGA.EVU VYVEVNSHRS.GI.PBRPSNSGNT ATITTSIWEAGDEADYVOQWNSND NDLI.I.RGGGT.KLTVLGOPEKMA.SV TLP.PESSEELQNKATVLCI.I.SDP YFGAVTYAMKADSPVAGVETTP PSKQNNKYASSVYI.SITPEOKNS HRSVCOYTHESSTVENTVAPTEC S. (시열번호 260)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG TS.SIDGCVYVYVNOQROGA.EVU VYVEVNSHRS.GI.PBRPSNSGNT ATITTSIWEAGDEADYVOQWNSND NDLI.I.RGGGT.KLTVL (시열번호 315)
75	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG L.EWAGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS EDTAYVCHTSBOYO.PPYWQOZTLVYSA.SWGASVPELAS SGSTQGTALASGLV.KVOY.PPEPVYVNSISA.LTSGOVPFAYLS SGGLVYSVUYVPS.SL.GTCVYI.CNKNHPS.GNT.KYDREVERKS CDKHTCPBCAFEL.LGGSBYVPI.PPEKHUT.LM.SRTEBYVUT VDSHDEPVEVONV.VDSVEVYVNAKTHREOVASTVEVYVUT VLJHOGM.NGKRYCKVSNALPAE.IENTISK.AKQO.FREOVUTL PESREDETNQVIT.CLVGEP.PSDVAIEME.SNGO.FENNTTP PYLDGDS.PFT.YAKL.TVYNSHMOOSVPSCS.VMHEL.IHNYOK SLSISRG. (시열번호 151)	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG SGCTITEL.SMOWROAERNGKLEMM GGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS DTSQTVYVME.LSLSIBHETAYVRC ACSBQYPTDOWQOZTLVYSA. (시열번호 165)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG NT.GSKSYVM.YOQROGA.PVUYV DQSDHRS.GI.PBRPSNSGNTXLT TTSRVEAGDEADYVOQWNSND LI.RGGGT.KLTVLGOPEKMA.SV PESSEELQNKATVLCI.I.SDPYFG AVTYAMKADSPVAGVETTPPSK QNNKYASSVYI.SITPEOKNSHRS VSCOTTHESSTVENTVAPTEC (시열번호 261)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG NT.GSKSYVM.YOQROGA.PVUYV DQSDHRS.GI.PBRPSNSGNTXLT TTSRVEAGDEADYVOQWNSND LI.RGGGT.KLTVL (시열번호 316)
76	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG L.EWAGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS EDTAYVCHTSBOYO.PPYWQOZTLVYSA.SWGASVPELAS SGSTQGTALASGLV.KVOY.PPEPVYVNSISA.LTSGOVPFAYLS SGGLVYSVUYVPS.SL.GTCVYI.CNKNHPS.GNT.KYDREVERKS CDKHTCPBCAFEL.LGGSBYVPI.PPEKHUT.LM.SRTEBYVUT VDSHDEPVEVONV.VDSVEVYVNAKTHREOVASTVEVYVUT VLJHOGM.NGKRYCKVSNALPAE.IENTISK.AKQO.FREOVUTL PESREDETNQVIT.CLVGEP.PSDVAIEME.SNGO.FENNTTP PYLDGDS.PFT.YAKL.TVYNSHMOOSVPSCS.VMHEL.IHNYOK SLSISRG. (시열번호 143)	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG SGCTITEL.SMOWROAERNGKLEMM GGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS DTSQTVYVME.LSLSIBHETAYVRC ACSBQYPTDOWQOZTLVYSA. (시열번호 180)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG NT.GSKSYVM.YOQROGA.PVUYV DQSDHRS.GI.PBRPSNSGNTXLT TTSRVEAGDEADYVOQWNSND LI.RGGGT.KLTVLGOPEKMA.SV PESSEELQNKATVLCI.I.SDPYFG AVTYAMKADSPVAGVETTPPSK QNNKYASSVYI.SITPEOKNSHRS VSCOTTHESSTVENTVAPTEC (시열번호 261)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG NT.GSKSYVM.YOQROGA.PVUYV DQSDHRS.GI.PBRPSNSGNTXLT TTSRVEAGDEADYVOQWNSND LI.RGGGT.KLTVL (시열번호 316)
77	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG L.EWAGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS EDTAYVCHTSBOYO.PPYWQOZTLVYSA.SWGASVPELAS SGSTQGTALASGLV.KVOY.PPEPVYVNSISA.LTSGOVPFAYLS SGGLVYSVUYVPS.SL.GTCVYI.CNKNHPS.GNT.KYDREVERKS CDKHTCPBCAFEL.LGGSBYVPI.PPEKHUT.LM.SRTEBYVUT VDSHDEPVEVONV.VDSVEVYVNAKTHREOVASTVEVYVUT VLJHOGM.NGKRYCKVSNALPAE.IENTISK.AKQO.FREOVUTL PESREDETNQVIT.CLVGEP.PSDVAIEME.SNGO.FENNTTP PYLDGDS.PFT.YAKL.TVYNSHMOOSVPSCS.VMHEL.IHNYOK SLSISRG. (시열번호 143)	EVOLVOSGAEVUREGASVUSVUSGCTITEI.SMOWROAERNG SGCTITEL.SMOWROAERNGKLEMM GGSDHDEGMYAERNOGBLTVTEITTVOMLISLISAS DTSQTVYVME.LSLSIBHETAYVRC ACSBQYPTDOWQOZTLVYSA. (시열번호 180)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG NT.GSKSYVM.YOQROGA.PVUYV DQSDHRS.GI.PBRPSNSGNTXLT TTSRVEAGDEADYVOQWNSND LI.RGGGT.KLTVLGOPEKMA.SV PESSEELQNKATVLCI.I.SDPYFG AVTYAMKADSPVAGVETTPPSK QNNKYASSVYI.SITPEOKNSHRS VSCOTTHESSTVENTVAPTEC (시열번호 261)	SVYTOGPEPVSYVAKGTAR.ITOGG NT.GSKSYVM.YOQROGA.PVUYV DQSDHRS.GI.PBRPSNSGNTXLT TTSRVEAGDEADYVOQWNSND LI.RGGGT.KLTVL (시열번호 316)

	SSGLVSLSVTVTPSSBSLSTGYTICNVNHP SNT KVKRREPS CDNHTTCEPCAEPLLGGSVPLTPEPKNT LMT SRT EGVTCV VDVSHEDPEVENKMYVDGVEHNANT KERE OYASTYEVSVTL VLHJOMNKEKYKCVSNKALPAE I EMTI SKAQOFREOVYTL PSSREBETNKOVSLT CLVKGPSPD AVEME SMOQFENNKTTP PVLDBSFPYENKLTVDKSHWQOQVPSGS VMEHJALINHYTOK SLSLRG (사출번호 144)	ACSRGVPTDVGQFTLVYSS (사출번호 189)	LIFGGGKLTVLGOQKAPSVTLF PSSSEE QANRATVCLISDPYRG AVVAMKADSPVAGVETTESK QSNKMYASSYSTIEBQKSHRS YSCQVTHGSRVETVATFECSS (사출번호 261)	LIFGGGKLTVL (사출번호 316)
78	EVOLVSGGAFVNRGASVYVSJNVSCTTIEI SMOVYKORARNG L EMMGGDPODAETMYAKRQGR LVTEDTSITVYVMELSLTS EDAL YCANTSHCVDFRWQOQTLVYSSA STGGSVPLPAS SKSTGGGTALGCLIVDFPREVTVSNMGA L TSGVHPFVAVLO SSGLVSLSVTVTPSSBSLSTGYTICNVNHP SNT KVKRREPS CDNHTTCEPCAEPLLGGSVPLTPEPKNT LMT SRT EGVTCV VDVSHEDPEVENKMYVDGVEHNANT KERE OYASTYEVSVTL VLHJOMNKEKYKCVSNKALPAE I EMTI SKAQOFREOVYTL PSSREBETNKOVSLT CLVKGPSPD AVEME SMOQFENNKTTP PVLDBSFPYENKLTVDKSHWQOQVPSGS VMEHJALINHYTOK SLSLRG (사출번호 145)	EVOLVSGGAFVNRGASVYVSJN SGTTLTEL SMOVYKORARNGKLTPEM GGDPODAETMYAKRQGR LVTEDTSITVYVMELSLTS EDAL YCANTSHCVDFRWQOQTLVYSSA STGGSVPLPAS (사출번호 190)	SVYLTGSPSVASARFAR LITOG NNT GSKSVIMYOKRQAPVILVY DQSDHPSGIEPERSNSGNTATL TISRVAGDEADVYQVWDSNDL LIFGGGKLTVLGOQKAPSVTLF PSSSEE QANRATVCLISDPYRG AVVAMKADSPVAGVETTESK QSNKMYASSYSTIEBQKSHRS YSCQVTHGSRVETVATFECSS (사출번호 261)	SVYLTGSPSVASARFAR LITOG NNT GSKSVIMYOKRQAPVILVY DQSDHPSGIEPERSNSGNTATL TISRVAGDEADVYQVWDSNDL LIFGGGKLTVL (사출번호 316)
79	EVOLVSGGAFVNRGASVYVSJNVSCTTIEI SMOVYKORARNG L EMMGGDPODAETMYAKRQGR LVTEDTSITVYVMELSLTS EDAL YCANTSHCVDFRWQOQTLVYSSA STGGSVPLPAS SKSTGGGTALGCLIVDFPREVTVSNMGA L TSGVHPFVAVLO SSGLVSLSVTVTPSSBSLSTGYTICNVNHP SNT KVKRREPS CDNHTTCEPCAEPLLGGSVPLTPEPKNT LMT SRT EGVTCV VDVSHEDPEVENKMYVDGVEHNANT KERE OYASTYEVSVTL VLHJOMNKEKYKCVSNKALPAE I EMTI SKAQOFREOVYTL PSSREBETNKOVSLT CLVKGPSPD AVEME SMOQFENNKTTP PVLDBSFPYENKLTVDKSHWQOQVPSGS VMEHJALINHYTOK SLSLRG (사출번호 146)	EVOLVSGGAFVNRGASVYVSJN SGTTLTEL SMOVYKORARNGKLTPEM GGDPODAETMYAKRQGR LVTEDTSITVYVMELSLTS EDAL YCANTSHCVDFRWQOQTLVYSSA STGGSVPLPAS (사출번호 191)	SVYLTGSPSVASARFAR LITOG NNT GSKSVIMYOKRQAPVILVY DQSDHPSGIEPERSNSGNTATL TISRVAGDEADVYQVWDSNDL LIFGGGKLTVLGOQKAPSVTLF PSSSEE QANRATVCLISDPYRG AVVAMKADSPVAGVETTESK QSNKMYASSYSTIEBQKSHRS YSCQVTHGSRVETVATFECSS (사출번호 261)	SVYLTGSPSVASARFAR LITOG NNT GSKSVIMYOKRQAPVILVY DQSDHPSGIEPERSNSGNTATL TISRVAGDEADVYQVWDSNDL LIFGGGKLTVL (사출번호 316)
80	EVOLVSGGAFVNRGASVYVSJNVSCTTIEI SMOVYKORARNG L EMMGGDPODAETMYAKRQGR LVTEDTSITVYVMELSLTS EDAL YCANTSHCVDFRWQOQTLVYSSA STGGSVPLPAS SKSTGGGTALGCLIVDFPREVTVSNMGA L TSGVHPFVAVLO SSGLVSLSVTVTPSSBSLSTGYTICNVNHP SNT KVKRREPS CDNHTTCEPCAEPLLGGSVPLTPEPKNT LMT SRT EGVTCV VDVSHEDPEVENKMYVDGVEHNANT KERE OYASTYEVSVTL VLHJOMNKEKYKCVSNKALPAE I EMTI SKAQOFREOVYTL PSSREBETNKOVSLT CLVKGPSPD AVEME SMOQFENNKTTP PVLDBSFPYENKLTVDKSHWQOQVPSGS VMEHJALINHYTOK SLSLRG (사출번호 147)	EVOLVSGGAFVNRGASVYVSJN SGTTLTEL SMOVYKORARNGKLTPEM GGDPODAETMYAKRQGR LVTEDTSITVYVMELSLTS EDAL YCANTSHCVDFRWQOQTLVYSSA STGGSVPLPAS (사출번호 192)	SVYLTGSPSVASARFAR LITOG NNT GSKSVIMYOKRQAPVILVY DQSDHPSGIEPERSNSGNTATL TISRVAGDEADVYQVWDSNDL LIFGGGKLTVLGOQKAPSVTLF PSSSEE QANRATVCLISDPYRG AVVAMKADSPVAGVETTESK QSNKMYASSYSTIEBQKSHRS YSCQVTHGSRVETVATFECSS (사출번호 261)	SVYLTGSPSVASARFAR LITOG NNT GSKSVIMYOKRQAPVILVY DQSDHPSGIEPERSNSGNTATL TISRVAGDEADVYQVWDSNDL LIFGGGKLTVL (사출번호 316)
81	EVOLVSGGAFVNRGASVYVSJNVSCTTIEI SMOVYKORARNG L EMMGGDPODAETMYAKRQGR LVTEDTSITVYVMELSLTS EDAL YCANTSHCVDFRWQOQTLVYSSA STGGSVPLPAS SKSTGGGTALGCLIVDFPREVTVSNMGA L TSGVHPFVAVLO SSGLVSLSVTVTPSSBSLSTGYTICNVNHP SNT KVKRREPS CDNHTTCEPCAEPLLGGSVPLTPEPKNT LMT SRT EGVTCV VDVSHEDPEVENKMYVDGVEHNANT KERE OYASTYEVSVTL VLHJOMNKEKYKCVSNKALPAE I EMTI SKAQOFREOVYTL PSSREBETNKOVSLT CLVKGPSPD AVEME SMOQFENNKTTP PVLDBSFPYENKLTVDKSHWQOQVPSGS VMEHJALINHYTOK SLSLRG (사출번호 148)	EVOLVSGGAFVNRGASVYVSJN SGTTLTEL SMOVYKORARNGKLTPEM GGDPODAETMYAKRQGR LVTEDTSITVYVMELSLTS EDAL YCANTSHCVDFRWQOQTLVYSSA STGGSVPLPAS (사출번호 193)	SVYLTGSPSVASARFAR LITOG NNT GSKSVIMYOKRQAPVILVY DQSDHPSGIEPERSNSGNTATL TISRVAGDEADVYQVWDSNDL LIFGGGKLTVLGOQKAPSVTLF PSSSEE QANRATVCLISDPYRG AVVAMKADSPVAGVETTESK QSNKMYASSYSTIEBQKSHRS YSCQVTHGSRVETVATFECSS (사출번호 261)	SVYLTGSPSVASARFAR LITOG NNT GSKSVIMYOKRQAPVILVY DQSDHPSGIEPERSNSGNTATL TISRVAGDEADVYQVWDSNDL LIFGGGKLTVL (사출번호 316)

[illegible]

87	SGCLYSLSVWTVS SSI,GTQYI,ICNNHKE SNTVYRKEERS CNRKTCPCAPFEL,IGGSVFL,EPREKHUT,IM,STREPEVYU VIVSHEDPEVEKVA VOGVEVNAKNTKEBEOVASTYEVVSLT VLHOCMI,NGEKYCKVSNAL,PAE,IEKTI,SKAKO,PRE,FOVYTL PSREBEXTNOVSLT,CI,WKGP,PSDI,AVME,SNQO,EPNN,KTTP EVL,IDS,PF,YSK,LT,YNKSHMOOQNVSCS,VMHEAL,HNHYOK SLSLSRG (시월번호 193)	ATSPCYDPFDYWGQGT,LTWVSS (시월번호 198)	NOLLI,PGQGT,KLTVL,GOGRKABSV TTP,PSSEEL,ANRKT,VCL,LSBP YFGAVYAMKADSS,PIVAGVETTT PSKQNNK,KAASSY,SLTPEOMNS HRSYCOVTHGSGTVENTVA,PTEC S (시월번호 213)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL,GOGRKABSV TTP,PSSEEL,ANRKT,VCL,LSBP YFGAVYAMKADSS,PIVAGVETTT PSKQNNK,KAASSY,SLTPEOMNS HRSYCOVTHGSGTVENTVA,PTEC S (시월번호 213)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL (시월번호 268)
88	QVOI,VOGSAEYHNRGAIVVSCV,SVSGT,ITTEL,ISMO,WO,ROKNG LHMWAGD,DEGRITV,VAERKQO,AVNTE,ED,GT,DAVME,LS,AS EDTAVY,CA,TSRQYD,FDY,WOQGT,LTWVSSA,STNGSV,VEFLAS SNTSGGTAL,AGCI,NKY,PRE,ETV,VSNN,SGA,LTSGVNT,PEVALQ SGCLYSLSVWTVS SSI,GTQYI,ICNNHKE SNTVYRKEERS CNRKTCPCAPFEL,IGGSVFL,EPREKHUT,IM,STREPEVYU VIVSHEDPEVEKVA VOGVEVNAKNTKEBEOVASTYEVVSLT VLHOCMI,NGEKYCKVSNAL,PAE,IEKTI,SKAKO,PRE,FOVYTL PSREBEXTNOVSLT,CI,WKGP,PSDI,AVME,SNQO,EPNN,KTTP EVL,IDS,PF,YSK,LT,YNKSHMOOQNVSCS,VMHEAL,HNHYOK SLSLSRG (시월번호 194)	QVOI,VOGSAEYHNRGAIVVSCV SGT,ITTEL,ISMO,WO,ROKNG,ELM OGD,DEGRITV,VAERKQO,AVNTE D,ST,DAVME,LS,IS,HE,TA,VYTC ATSPCYDPFDYWGQGT,LTWVSS (시월번호 199)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL,GOGRKABSV TTP,PSSEEL,ANRKT,VCL,LSBP YFGAVYAMKADSS,PIVAGVETTT PSKQNNK,KAASSY,SLTPEOMNS HRSYCOVTHGSGTVENTVA,PTEC S (시월번호 213)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL (시월번호 268)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL (시월번호 268)
89	QVOI,VOGSAEYHNRGAIVVSCV,SVSGT,ITTEL,ISMO,WO,ROKNG LHMWAGD,DEGRITV,VAERKQO,AVNTE,ED,GT,DAVME,LS,AS EDTAVY,CA,TSRQYD,FDY,WOQGT,LTWVSSA,STNGSV,VEFLAS SNTSGGTAL,AGCI,NKY,PRE,ETV,VSNN,SGA,LTSGVNT,PEVALQ SGCLYSLSVWTVS SSI,GTQYI,ICNNHKE SNTVYRKEERS CNRKTCPCAPFEL,IGGSVFL,EPREKHUT,IM,STREPEVYU VIVSHEDPEVEKVA VOGVEVNAKNTKEBEOVASTYEVVSLT VLHOCMI,NGEKYCKVSNAL,PAE,IEKTI,SKAKO,PRE,FOVYTL PSREBEXTNOVSLT,CI,WKGP,PSDI,AVME,SNQO,EPNN,KTTP EVL,IDS,PF,YSK,LT,YNKSHMOOQNVSCS,VMHEAL,HNHYOK SLSLSRG (시월번호 195)	QVOI,VOGSAEYHNRGAIVVSCV SGT,ITTEL,ISMO,WO,ROKNG,ELM OGD,DEGRITV,VAERKQO,AVNTE D,ST,DAVME,LS,IS,HE,TA,VYTC ATSPCYDPFDYWGQGT,LTWVSS (시월번호 201)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL,GOGRKABSV TTP,PSSEEL,ANRKT,VCL,LSBP YFGAVYAMKADSS,PIVAGVETTT PSKQNNK,KAASSY,SLTPEOMNS HRSYCOVTHGSGTVENTVA,PTEC S (시월번호 213)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL (시월번호 268)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL (시월번호 268)
90	QVOI,VOGSAEYHNRGAIVVSCV,SVSGT,ITTEL,ISMO,WO,ROKNG LHMWAGD,DEGRITV,VAERKQO,AVNTE,ED,GT,DAVME,LS,AS EDTAVY,CA,TSRQYD,FDY,WOQGT,LTWVSSA,STNGSV,VEFLAS SNTSGGTAL,AGCI,NKY,PRE,ETV,VSNN,SGA,LTSGVNT,PEVALQ SGCLYSLSVWTVS SSI,GTQYI,ICNNHKE SNTVYRKEERS CNRKTCPCAPFEL,IGGSVFL,EPREKHUT,IM,STREPEVYU VIVSHEDPEVEKVA VOGVEVNAKNTKEBEOVASTYEVVSLT VLHOCMI,NGEKYCKVSNAL,PAE,IEKTI,SKAKO,PRE,FOVYTL PSREBEXTNOVSLT,CI,WKGP,PSDI,AVME,SNQO,EPNN,KTTP EVL,IDS,PF,YSK,LT,YNKSHMOOQNVSCS,VMHEAL,HNHYOK SLSLSRG (시월번호 196)	QVOI,VOGSAEYHNRGAIVVSCV SGT,ITTEL,ISMO,WO,ROKNG,ELM OGD,DEGRITV,VAERKQO,AVNTE D,ST,DAVME,LS,IS,HE,TA,VYTC ATSPCYDPFDYWGQGT,LTWVSS (시월번호 197)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL,GOGRKABSV TTP,PSSEEL,ANRKT,VCL,LSBP YFGAVYAMKADSS,PIVAGVETTT PSKQNNK,KAASSY,SLTPEOMNS HRSYCOVTHGSGTVENTVA,PTEC S (시월번호 260)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL (시월번호 315)	QSA,LTQFASVSG,PGQ,IT,IS,GTG TS9,DVQGYVYVWQOGRKAPL M,YEVS,NR9,GVNNR,FGS,NGNT ALLT,IN,VEA,GRADYV,COYMDSS NOLLI,PGQGT,KLTVL (시월번호 315)

[illegible]

	SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK SLSLSRG (시월번호 182)	ATSPCYDPTDWMQ OGT LVVSS (시월번호 197)	LIPGGKNTVLQGRKAP SVTLR PFRSELOANRATVCLIS DPEPG AVT VAMKADSPYKAGVET TPEK QSNNTVAASYSILTPFOM KSHS YSCOTHBOSTVETKVAFT ECS (시월번호 261)	LIPGGKNTVL (시월번호 316)
96	QVOIYOSGAENRGAIVVSVS SGTITTEL SMOVHOA RQNG LMMAGSDDEGRTVVAERKQAVNTE EOTSDAVMEL SLSRS EOTVAAYCCTSPCYDPTDWMQ OGT LVVSSA STKGSVPEFLAS SNTSGGTALAGCIYNOY PFRVTVSNISGALTSGINPFAVLO SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK SLSLSRG (시월번호 183)	QVOIYOSGAENRGAIVVSVS SGTITTEL SMOVHOA RQNG LMMAGSDDEGRTVVAERKQAVNTE EOTSDAVMEL SLSRS EOTVAAYCCTSPCYDPTDWMQ OGT LVVSSA STKGSVPEFLAS SNTSGGTALAGCIYNOY PFRVTVSNISGALTSGINPFAVLO SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK (시월번호 198)	SVLTOPSPSVVARGNTAR ITOG NNIGSKSVHW KOONQOAPVLVY DDBDRP9G1 PFRPSGNSGNATL TTS RYVEXGDEADYQYQWOS SNTL LIPGGKNTVLQGRKAP SVTLR PFRSELOANRATVCLIS DPEPG AVT VAMKADSPYKAGVET TPEK QSNNTVAASYSILTPFOM KSHS YSCOTHBOSTVETKVAFT ECS (시월번호 261)	SVLTOPSPSVVARGNTAR ITOG NNIGSKSVHW KOONQOAPVLVY DDBDRP9G1 PFRPSGNSGNATL TTS RYVEXGDEADYQYQWOS SNTL LIPGGKNTVL (시월번호 316)
97	QVOIYOSGAENRGAIVVSVS SGTITTEL SMOVHOA RQNG LMMAGSDDEGRTVVAERKQAVNTE EOTSDAVMEL SLSRS EOTVAAYCCTSPCYDPTDWMQ OGT LVVSSA STKGSVPEFLAS SNTSGGTALAGCIYNOY PFRVTVSNISGALTSGINPFAVLO SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK SLSLSRG (시월번호 184)	QVOIYOSGAENRGAIVVSVS SGTITTEL SMOVHOA RQNG LMMAGSDDEGRTVVAERKQAVNTE EOTSDAVMEL SLSRS EOTVAAYCCTSPCYDPTDWMQ OGT LVVSSA STKGSVPEFLAS SNTSGGTALAGCIYNOY PFRVTVSNISGALTSGINPFAVLO SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK (시월번호 199)	SVLTOPSPSVVARGNTAR ITOG NNIGSKSVHW KOONQOAPVLVY DDBDRP9G1 PFRPSGNSGNATL TTS RYVEXGDEADYQYQWOS SNTL LIPGGKNTVLQGRKAP SVTLR PFRSELOANRATVCLIS DPEPG AVT VAMKADSPYKAGVET TPEK QSNNTVAASYSILTPFOM KSHS YSCOTHBOSTVETKVAFT ECS (시월번호 261)	SVLTOPSPSVVARGNTAR ITOG NNIGSKSVHW KOONQOAPVLVY DDBDRP9G1 PFRPSGNSGNATL TTS RYVEXGDEADYQYQWOS SNTL LIPGGKNTVL (시월번호 316)
98	QVOIYOSGAENRGAIVVSVS SGTITTEL SMOVHOA RQNG LMMAGSDDEGRTVVAERKQAVNTE EOTSDAVMEL SLSRS EOTVAAYCCTSPCYDPTDWMQ OGT LVVSSA STKGSVPEFLAS SNTSGGTALAGCIYNOY PFRVTVSNISGALTSGINPFAVLO SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK SLSLSRG (시월번호 195)	QVOIYOSGAENRGAIVVSVS SGTITTEL SMOVHOA RQNG LMMAGSDDEGRTVVAERKQAVNTE EOTSDAVMEL SLSRS EOTVAAYCCTSPCYDPTDWMQ OGT LVVSSA STKGSVPEFLAS SNTSGGTALAGCIYNOY PFRVTVSNISGALTSGINPFAVLO SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK (시월번호 200)	SVLTOPSPSVVARGNTAR ITOG NNIGSKSVHW KOONQOAPVLVY DDBDRP9G1 PFRPSGNSGNATL TTS RYVEXGDEADYQYQWOS SNTL LIPGGKNTVLQGRKAP SVTLR PFRSELOANRATVCLIS DPEPG AVT VAMKADSPYKAGVET TPEK QSNNTVAASYSILTPFOM KSHS YSCOTHBOSTVETKVAFT ECS (시월번호 261)	SVLTOPSPSVVARGNTAR ITOG NNIGSKSVHW KOONQOAPVLVY DDBDRP9G1 PFRPSGNSGNATL TTS RYVEXGDEADYQYQWOS SNTL LIPGGKNTVL (시월번호 316)
99	QVOIYOSGAENRGAIVVSVS SGTITTEL SMOVHOA RQNG LMMAGSDDEGRTVVAERKQAVNTE EOTSDAVMEL SLSRS EOTVAAYCCTSPCYDPTDWMQ OGT LVVSSA STKGSVPEFLAS SNTSGGTALAGCIYNOY PFRVTVSNISGALTSGINPFAVLO SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK SLSLSRG (시월번호 196)	QVOIYOSGAENRGAIVVSVS SGTITTEL SMOVHOA RQNG LMMAGSDDEGRTVVAERKQAVNTE EOTSDAVMEL SLSRS EOTVAAYCCTSPCYDPTDWMQ OGT LVVSSA STKGSVPEFLAS SNTSGGTALAGCIYNOY PFRVTVSNISGALTSGINPFAVLO SGGLYSISVWTVPS SLSZGYI ICNNHKE SNTVIRKERS CNRHTCPCEAFEL LGESVFL FPRKHUT IMI SRE EYVYL VIVSHEDPEVENW VAGVEVNAKNTREBEQVASTYEVSYLT VLHOCMLNKEKCKVSNALPAE I EKT I SRAKQREFOVYTL PFRBEXTNOVSLT CLWGPESDI AVME SNOQENNKTP EVLIDDSPELYSKL TVKSHMOQANVPS CSYMEAL INHYOK (시월번호 201)	SVLTOPSPSVVARGNTAR ITOG NNIGSKSVHW KOONQOAPVLVY DDBDRP9G1 PFRPSGNSGNATL TTS RYVEXGDEADYQYQWOS SNTL LIPGGKNTVLQGRKAP SVTLR PFRSELOANRATVCLIS DPEPG AVT VAMKADSPYKAGVET TPEK QSNNTVAASYSILTPFOM KSHS YSCOTHBOSTVETKVAFT ECS (시월번호 261)	SVLTOPSPSVVARGNTAR ITOG NNIGSKSVHW KOONQOAPVLVY DDBDRP9G1 PFRPSGNSGNATL TTS RYVEXGDEADYQYQWOS SNTL LIPGGKNTVL (시월번호 316)

	PVLDKSPFLYKLTVDKSWQGNVSCSWHBLHNNYOK S1.S1.SG (시퀀스 156)			
100	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG LIMWGPDPDDEHTYAHROGTLTYETSTOTVYMLLS1S ETDIALYKCHTSRGDPRDVKQOTLVYVSASTRGSPVPLAS SSTSGGTTALGCTLVKVPPEPVYNSGALTSRGVPRVAVLO SSTGY1818VYVPS1818QTY1CONNKR SNTKDKVBERG CNGHCTCPCPARELGG89VTFPRPKRTLM1SRPEVCTOV VYVSHDEPDPKPVYGVGVNATGTREREQVASTVYVAVYLT VLMQMLNGEYCKVSNALPAFTEKTSKAGOREDOVYTL PSREDEPNQVYLTCLVKGFPESDIAVME SNGOENNNKTP PVLDKSPFLYKLTVDKSWQGNVSCSWHBLHNNYOK S1.S1.SG (시퀀스 157)	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG SCVTTTELSSQWNRKRGAEVNR GAPDPODEHTYAHROGTLTYE DSTDTYVYMLLS1S181ALYXC (시퀀스 110)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVLGG8KAPRY TL1P8SRELOANKATVCL1SDP YGVAVYVAMKADSPVACVETTT EKGOSNNKCAASSYSTLTFEOMG HNSVSOQYTHGTSVETVVAFTFC S (시퀀스 213)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVL (시퀀스 260)
101	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG LIMWGPDPDDEHTYAHROGTLTYETSTOTVYMLLS1S ETDIALYKCHTSRGDPRDVKQOTLVYVSASTRGSPVPLAS SSTSGGTTALGCTLVKVPPEPVYNSGALTSRGVPRVAVLO SSTGY1818VYVPS1818QTY1CONNKR SNTKDKVBERG CNGHCTCPCPARELGG89VTFPRPKRTLM1SRPEVCTOV VYVSHDEPDPKPVYGVGVNATGTREREQVASTVYVAVYLT VLMQMLNGEYCKVSNALPAFTEKTSKAGOREDOVYTL PSREDEPNQVYLTCLVKGFPESDIAVME SNGOENNNKTP PVLDKSPFLYKLTVDKSWQGNVSCSWHBLHNNYOK S1.S1.SG (시퀀스 158)	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG SCVTTTELSSQWNRKRGAEVNR GAPDPODEHTYAHROGTLTYE DSTDTYVYMLLS1S181ALYXC (시퀀스 202)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVLGG8KAPRY TL1P8SRELOANKATVCL1SDP YGVAVYVAMKADSPVACVETTT EKGOSNNKCAASSYSTLTFEOMG HNSVSOQYTHGTSVETVVAFTFC S (시퀀스 213)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVL (시퀀스 260)
102	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG LIMWGPDPDDEHTYAHROGTLTYETSTOTVYMLLS1S ETDIALYKCHTSRGDPRDVKQOTLVYVSASTRGSPVPLAS SSTSGGTTALGCTLVKVPPEPVYNSGALTSRGVPRVAVLO SSTGY1818VYVPS1818QTY1CONNKR SNTKDKVBERG CNGHCTCPCPARELGG89VTFPRPKRTLM1SRPEVCTOV VYVSHDEPDPKPVYGVGVNATGTREREQVASTVYVAVYLT VLMQMLNGEYCKVSNALPAFTEKTSKAGOREDOVYTL PSREDEPNQVYLTCLVKGFPESDIAVME SNGOENNNKTP PVLDKSPFLYKLTVDKSWQGNVSCSWHBLHNNYOK S1.S1.SG (시퀀스 159)	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG SCVTTTELSSQWNRKRGAEVNR GAPDPODEHTYAHROGTLTYE DSTDTYVYMLLS1S181ALYXC (시퀀스 203)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVLGG8KAPRY TL1P8SRELOANKATVCL1SDP YGVAVYVAMKADSPVACVETTT EKGOSNNKCAASSYSTLTFEOMG HNSVSOQYTHGTSVETVVAFTFC S (시퀀스 213)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVL (시퀀스 260)
103	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG LIMWGPDPDDEHTYAHROGTLTYETSTOTVYMLLS1S ETDIALYKCHTSRGDPRDVKQOTLVYVSASTRGSPVPLAS SSTSGGTTALGCTLVKVPPEPVYNSGALTSRGVPRVAVLO SSTGY1818VYVPS1818QTY1CONNKR SNTKDKVBERG CNGHCTCPCPARELGG89VTFPRPKRTLM1SRPEVCTOV VYVSHDEPDPKPVYGVGVNATGTREREQVASTVYVAVYLT VLMQMLNGEYCKVSNALPAFTEKTSKAGOREDOVYTL PSREDEPNQVYLTCLVKGFPESDIAVME SNGOENNNKTP PVLDKSPFLYKLTVDKSWQGNVSCSWHBLHNNYOK S1.S1.SG (시퀀스 160)	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG SCVTTTELSSQWNRKRGAEVNR GAPDPODEHTYAHROGTLTYE DSTDTYVYMLLS1S181ALYXC (시퀀스 204)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVLGG8KAPRY TL1P8SRELOANKATVCL1SDP YGVAVYVAMKADSPVACVETTT EKGOSNNKCAASSYSTLTFEOMG HNSVSOQYTHGTSVETVVAFTFC S (시퀀스 213)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVL (시퀀스 260)
104	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG LIMWGPDPDDEHTYAHROGTLTYETSTOTVYMLLS1S ETDIALYKCHTSRGDPRDVKQOTLVYVSASTRGSPVPLAS SSTSGGTTALGCTLVKVPPEPVYNSGALTSRGVPRVAVLO SSTGY1818VYVPS1818QTY1CONNKR SNTKDKVBERG CNGHCTCPCPARELGG89VTFPRPKRTLM1SRPEVCTOV VYVSHDEPDPKPVYGVGVNATGTREREQVASTVYVAVYLT VLMQMLNGEYCKVSNALPAFTEKTSKAGOREDOVYTL PSREDEPNQVYLTCLVKGFPESDIAVME SNGOENNNKTP PVLDKSPFLYKLTVDKSWQGNVSCSWHBLHNNYOK S1.S1.SG (시퀀스 161)	QVQVYSGAEVNRGAASVNSGVSGVTTTELSSQWNRKRG SCVTTTELSSQWNRKRGAEVNR GAPDPODEHTYAHROGTLTYE DSTDTYVYMLLS1S181ALYXC (시퀀스 205)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVLGG8KAPRY TL1P8SRELOANKATVCL1SDP YGVAVYVAMKADSPVACVETTT EKGOSNNKCAASSYSTLTFEOMG HNSVSOQYTHGTSVETVVAFTFC S (시퀀스 213)	QSA1TOPASVSGRQDRT181SG TSSDWGTVYVYVWQOHRGKAPRL MYEVSNRPSGVNRPSSNSNT ATLITINVDACREADVCOQWNS NOLLI1P8GRTKLTVLGG8KAPRY TL1P8SRELOANKATVCL1SDP YGVAVYVAMKADSPVACVETTT EKGOSNNKCAASSYSTLTFEOMG HNSVSOQYTHGTSVETVVAFTFC S (시퀀스 213)

105	SHGVLASVYTVYBSSSGLGOTVLCNNHPSNFKUMHPEBS CCKHTHCPCOPAPBLGGPBYVLPFKKHOTLMI3SRPBYVCV VYUJHMBDEVKKNYVYKVPYNNATKREBOYASTRYVYVUT VYUJHOMJKEKCKVYKRALPAB1EHT1SKANQPREBOVYTL PESHEBMTKHOVSTCLVKGVPEDAVEMESNOQPEBNVYTP PVLDSQSPFLVSELTVMKSNQZAVYVSCSVMEHALHNHYTK SHG198G /시월번호 161)	ATSPBYDEPBYWGGLTVYSS (시월번호 205)	NUL11PQGGKTYLQGRKAASY TLPSPSELEONAKTIVCLIBP VYKAVTVAKADSPVKGVEHT PSKOSNNVAAASYLSTRPQZKS HRSYQVTHBQSTVEKTVAFTEC SH /시월번호 213)	NUL11PQGGKTYL (시월번호 268)
106	EVOJVOGSAUWHRGASURYSQVSGVTLFE1SKQVROARQK LEMOZPHPODPTMYAHKQOGR1TUTLH3STTVYME1BATS EDPBYVCASBGVDPRYWGGLTVYSSA3TKQVBYEPALAS SHSR9G9G7MALGCI1VMDPREPVYVUSQA1TSGVHTPRANO SHGVLASVYTVYBSSSGLGOTVLCNNHPSNFKUMHPEBS CCKHTHCPCOPAPBLGGPBYVLPFKKHOTLMI3SRPBYVCV VYUJHMBDEVKKNYVYKVPYNNATKREBOYASTRYVYVUT VYUJHOMJKEKCKVYKRALPAB1EHT1SKANQPREBOVYTL PESHEBMTKHOVSTCLVKGVPEDAVEMESNOQPEBNVYTP PVLDSQSPFLVSELTVMKSNQZAVYVSCSVMEHALHNHYTK SHG198G /시월번호 162)	EVOJVOGSAUWHRGASURYSQV SGVTLFE1SKQVROARQKLEPM GGRPHPODPTMYA1KQOGR1TUTL DPS7DHYVME1BATS1EHTOVLVYC ATSPBYDEPBYWGGLTVYSS (시월번호 207)	QSA1TOPASVSGSRQ2T1TSGTG TSPJWQGVYVYVQOHNQGRKAHPC MYVYVSNBPSGVSNBPSQ3USQNT MET1TRVBAQDEADYVQOVMQSS NUL11PQGGKTYLQGRKAASY TLPSPSELEONAKTIVCLIBP VYKAVTVAKADSPVKGVEHT PSKOSNNVAAASYLSTRPQZKS HRSYQVTHBQSTVEKTVAFTEC SH /시월번호 213)	QSA1TOPASVSGSRQ2T1TSGTG TSPJWQGVYVYVQOHNQGRKAHPC MYVYVSNBPSGVSNBPSQ3USQNT MET1TRVBAQDEADYVQOVMQSS NUL11PQGGKTYL (시월번호 268)
107	EVOJVOGSAUWHRGASURYSQVSGVTLFE1SKQVROARQK LEMOZPHPODPTMYAHKQOGR1TUTLH3STTVYME1BATS EDPBYVCASBGVDPRYWGGLTVYSSA3TKQVBYEPALAS SHSR9G9G7MALGCI1VMDPREPVYVUSQA1TSGVHTPRANO SHGVLASVYTVYBSSSGLGOTVLCNNHPSNFKUMHPEBS CCKHTHCPCOPAPBLGGPBYVLPFKKHOTLMI3SRPBYVCV VYUJHMBDEVKKNYVYKVPYNNATKREBOYASTRYVYVUT VYUJHOMJKEKCKVYKRALPAB1EHT1SKANQPREBOVYTL PESHEBMTKHOVSTCLVKGVPEDAVEMESNOQPEBNVYTP PVLDSQSPFLVSELTVMKSNQZAVYVSCSVMEHALHNHYTK SHG198G /시월번호 163)	EVOJVOGSAUWHRGASURYSQV SGVTLFE1SKQVROARQKLEPM GGRPHPODPTMYA1KQOGR1TUTL DPS7DHYVME1BATS1EHTOVLVYC ATSPBYDEPBYWGGLTVYSS (시월번호 208)	QSA1TOPASVSGSRQ2T1TSGTG TSPJWQGVYVYVQOHNQGRKAHPC MYVYVSNBPSGVSNBPSQ3USQNT MET1TRVBAQDEADYVQOVMQSS NUL11PQGGKTYLQGRKAASY TLPSPSELEONAKTIVCLIBP VYKAVTVAKADSPVKGVEHT PSKOSNNVAAASYLSTRPQZKS HRSYQVTHBQSTVEKTVAFTEC SH /시월번호 213)	QSA1TOPASVSGSRQ2T1TSGTG TSPJWQGVYVYVQOHNQGRKAHPC MYVYVSNBPSGVSNBPSQ3USQNT MET1TRVBAQDEADYVQOVMQSS NUL11PQGGKTYL (시월번호 268)
108	QOJVOGSAUWHRGASURYSQVSGVTLFE1SKQVROARQK LEMOZPHPODPTMYAHKQOGR1TUTLH3STTVYME1BATS EDPBYVCASBGVDPRYWGGLTVYSSA3TKQVBYEPALAS SHSR9G9G7MALGCI1VMDPREPVYVUSQA1TSGVHTPRANO SHGVLASVYTVYBSSSGLGOTVLCNNHPSNFKUMHPEBS CCKHTHCPCOPAPBLGGPBYVLPFKKHOTLMI3SRPBYVCV VYUJHMBDEVKKNYVYKVPYNNATKREBOYASTRYVYVUT VYUJHOMJKEKCKVYKRALPAB1EHT1SKANQPREBOVYTL PESHEBMTKHOVSTCLVKGVPEDAVEMESNOQPEBNVYTP PVLDSQSPFLVSELTVMKSNQZAVYVSCSVMEHALHNHYTK SHG198G /시월번호 164)	QOJVOGSAUWHRGASURYSQV SGVTLFE1SKQVROARQKLEPM GGRPHPODPTMYA1KQOGR1TUTL DPS7DHYVME1BATS1EHTOVLVYC ATSPBYDEPBYWGGLTVYSS (시월번호 170)	SHV1TOPASVSGSRQ2T1TSGTG TSPJWQGVYVYVQOHNQGRKAHPC MYVYVSNBPSGVSNBPSQ3USQNT MET1TRVBAQDEADYVQOVMQSS NUL11PQGGKTYLQGRKAASY TLPSPSELEONAKTIVCLIBP VYKAVTVAKADSPVKGVEHT PSKOSNNVAAASYLSTRPQZKS HRSYQVTHBQSTVEKTVAFTEC SH /시월번호 260)	SHV1TOPASVSGSRQ2T1TSGTG TSPJWQGVYVYVQOHNQGRKAHPC MYVYVSNBPSGVSNBPSQ3USQNT MET1TRVBAQDEADYVQOVMQSS NUL11PQGGKTYL (시월번호 315)

[illegible]

114	EVOLVOSAGALVAREKASVIVS, AN L'EMAGDIDIKETAMARKOQALVATL'ETSTIVMOMQANG ETAVYACOTSGIADIPREFYVOMGALVATSTGKISPEVLAS SKOTSGIADIGALVADIPREFYVOMGALVATSTGKISPEVLAS SGIOLVSVIVTAVS, L'ETGOTVY, CVMVINE SNT KUDKREBVS CDIKTICPECAELI, L'ESGSEVY, EPPEKIKT LMT SIKTPEVATV VIVSHEDPEBIVSNV, IODEVYMINAKT, REEOQALSTIVSVIT VL'OMQANKEKOKVSKALAE, IERTIK, ERMOQRENOVAT PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 14, 1621	EVOLVOSAGALVAREKASVIVS, AN SGTITL'ET, SMOVOMKOR, FOKL, IYV GSEPDIDIKETAMARKOQALVAT GSEPDIDIKETAMARKOQALVAT PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 2071	SVTL'OPESVY, SVABGAKTAR, ITTGG TSDIGONGVY, VMQOQALVAT VYEVNSN, PEGI, PER, PEGNS, NSNT ACT, I, SVBAGKEDVY, IYVQOQVNS NDL, I, PEGG, KTY, IYVQOQVNS PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 2601	SVTL'OPESVY, SVABGAKTAR, ITTGG TSDIGONGVY, VMQOQALVAT VYEVNSN, PEGI, PER, PEGNS, NSNT ACT, I, SVBAGKEDVY, IYVQOQVNS NDL, I, PEGG, KTY, IYVQOQVNS PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 3151
115	EVOLVOSAGALVAREKASVIVS, AN L'EMAGDIDIKETAMARKOQALVATL'ETSTIVMOMQANG ETAVYACOTSGIADIPREFYVOMGALVATSTGKISPEVLAS SKOTSGIADIGALVADIPREFYVOMGALVATSTGKISPEVLAS SGIOLVSVIVTAVS, L'ETGOTVY, CVMVINE SNT KUDKREBVS CDIKTICPECAELI, L'ESGSEVY, EPPEKIKT LMT SIKTPEVATV VIVSHEDPEBIVSNV, IODEVYMINAKT, REEOQALSTIVSVIT VL'OMQANKEKOKVSKALAE, IERTIK, ERMOQRENOVAT PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 14, 1631	EVOLVOSAGALVAREKASVIVS, AN SGTITL'ET, SMOVOMKOR, FOKL, IYV GSEPDIDIKETAMARKOQALVAT GSEPDIDIKETAMARKOQALVAT PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 2081	SVTL'OPESVY, SVABGAKTAR, ITTGG TSDIGONGVY, VMQOQALVAT VYEVNSN, PEGI, PER, PEGNS, NSNT ACT, I, SVBAGKEDVY, IYVQOQVNS NDL, I, PEGG, KTY, IYVQOQVNS PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 2601	SVTL'OPESVY, SVABGAKTAR, ITTGG TSDIGONGVY, VMQOQALVAT VYEVNSN, PEGI, PER, PEGNS, NSNT ACT, I, SVBAGKEDVY, IYVQOQVNS NDL, I, PEGG, KTY, IYVQOQVNS PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 3151
116	EVOLVOSAGALVAREKASVIVS, AN L'EMAGDIDIKETAMARKOQALVATL'ETSTIVMOMQANG ETAVYACOTSGIADIPREFYVOMGALVATSTGKISPEVLAS SKOTSGIADIGALVADIPREFYVOMGALVATSTGKISPEVLAS SGIOLVSVIVTAVS, L'ETGOTVY, CVMVINE SNT KUDKREBVS CDIKTICPECAELI, L'ESGSEVY, EPPEKIKT LMT SIKTPEVATV VIVSHEDPEBIVSNV, IODEVYMINAKT, REEOQALSTIVSVIT VL'OMQANKEKOKVSKALAE, IERTIK, ERMOQRENOVAT PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 14, 164	EVOLVOSAGALVAREKASVIVS, AN SGTITL'ET, SMOVOMKOR, FOKL, IYV GSEPDIDIKETAMARKOQALVAT GSEPDIDIKETAMARKOQALVAT PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 2091	SVTL'OPESVY, SVABGAKTAR, ITTGG TSDIGONGVY, VMQOQALVAT VYEVNSN, PEGI, PER, PEGNS, NSNT ACT, I, SVBAGKEDVY, IYVQOQVNS NDL, I, PEGG, KTY, IYVQOQVNS PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 2601	SVTL'OPESVY, SVABGAKTAR, ITTGG TSDIGONGVY, VMQOQALVAT VYEVNSN, PEGI, PER, PEGNS, NSNT ACT, I, SVBAGKEDVY, IYVQOQVNS NDL, I, PEGG, KTY, IYVQOQVNS PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 3161
117	EVOLVOSAGALVAREKASVIVS, AN L'EMAGDIDIKETAMARKOQALVATL'ETSTIVMOMQANG ETAVYACOTSGIADIPREFYVOMGALVATSTGKISPEVLAS SKOTSGIADIGALVADIPREFYVOMGALVATSTGKISPEVLAS SGIOLVSVIVTAVS, L'ETGOTVY, CVMVINE SNT KUDKREBVS CDIKTICPECAELI, L'ESGSEVY, EPPEKIKT LMT SIKTPEVATV VIVSHEDPEBIVSNV, IODEVYMINAKT, REEOQALSTIVSVIT VL'OMQANKEKOKVSKALAE, IERTIK, ERMOQRENOVAT PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 14, 1651	EVOLVOSAGALVAREKASVIVS, AN SGTITL'ET, SMOVOMKOR, FOKL, IYV GSEPDIDIKETAMARKOQALVAT GSEPDIDIKETAMARKOQALVAT PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 2071	SVTL'OPESVY, SVABGAKTAR, ITTGG TSDIGONGVY, VMQOQALVAT VYEVNSN, PEGI, PER, PEGNS, NSNT ACT, I, SVBAGKEDVY, IYVQOQVNS NDL, I, PEGG, KTY, IYVQOQVNS PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 2601	SVTL'OPESVY, SVABGAKTAR, ITTGG TSDIGONGVY, VMQOQALVAT VYEVNSN, PEGI, PER, PEGNS, NSNT ACT, I, SVBAGKEDVY, IYVQOQVNS NDL, I, PEGG, KTY, IYVQOQVNS PPEKREKNOVAT, CLMKOTPEBID, AVEME SMOQENKVTTP PVI, DDISGPEFY, YV, IYVSHMOQVNSVS, VMHVALINHTOK SIS, LSG, 3161

	EVLDISGPFYKRLTVKSHMOQGVNSCSYMHKALHNHYOK SLSLSPG (시열번호 158)			
118	EVOLVSGAEVNRKRGASVNSCVSGTTLTELSKQWQKQKRG LEMGAGDIDKXETVYAKRQKRLTYTEEDSTIVYMLSLTS ELTALYCATSPGYDPTVWQKQTLTVSASTGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLIVNDYPEREPTVANSQALTSQVHFEVALQ SGCLYSISVTVVSSSLZQVYLCNVNHP SNTKIDNREKRS CDKHTCPCAPABELLGGPSVFLPEPKKDTLMISRTPEVTCV VDVSHDEPEVFNWYVQGVYHNANKRREDOYASTYVSVYLT VLHQWLNKRYKCVSNKALPAEIKTISKAKQPREQVYTL PESREKTNQVSLTCLWGPSPSDIAVEME SNGQFENNYKTF EVLDDISGPFYKRLTVKSHMOQGVNSCSYMHKALHNHYOK SLSLSPG (시열번호 159)	EVOLVSGAEVNRKRGASVNSCV SGTTLTELSKQWQKQKRLNM GGTDLKXETVYAKRQKRLTYTE DSTIVYMLSLTSBEDTALYPC ATSPGYDPTVWQKQTLTVSS (시열번호 203)	SVLTGPFPSVAVANKTARITQGG NNIGSKSVHMQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRSGNSGNATLT TISRVEAGDEADVYQWWSNDL LIRGGGKTLVLIQGPAPSVTLF PESSEELQNNATVLCILSDPYRG AVTVAMKADSPVNAQVETTPESK QSNKRYAASVSLSTPEQWKSHR3 YSCQTHGSEVTEKTVATECS (시열번호 261)	SVLTGPFPSVAVANKTARITQGG NNIGSKSVHMQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRSGNSGNATLT TISRVEAGDEADVYQWWSNDL LIRGGGKTLVLI (시열번호 316)
119	EVOLVSGAEVNRKRGASVNSCVSGTTLTELSKQWQKQKRG LEMGAGDIDKXETVYAKRQKRLTYTEEDSTIVYMLSLTS ELTALYCATSPGYDPTVWQKQTLTVSASTGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLIVNDYPEREPTVANSQALTSQVHFEVALQ SGCLYSISVTVVSSSLZQVYLCNVNHP SNTKIDNREKRS CDKHTCPCAPABELLGGPSVFLPEPKKDTLMISRTPEVTCV VDVSHDEPEVFNWYVQGVYHNANKRREDOYASTYVSVYLT VLHQWLNKRYKCVSNKALPAEIKTISKAKQPREQVYTL PESREKTNQVSLTCLWGPSPSDIAVEME SNGQFENNYKTF EVLDDISGPFYKRLTVKSHMOQGVNSCSYMHKALHNHYOK SLSLSPG (시열번호 160)	EVOLVSGAEVNRKRGASVNSCV SGTTLTELSKQWQKQKRLNM GGTDLKXETVYAKRQKRLTYTE DSTIVYMLSLTSBEDTALYPC ATSPGYDPTVWQKQTLTVSS (시열번호 204)	SVLTGPFPSVAVANKTARITQGG NNIGSKSVHMQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRSGNSGNATLT TISRVEAGDEADVYQWWSNDL LIRGGGKTLVLIQGPAPSVTLF PESSEELQNNATVLCILSDPYRG AVTVAMKADSPVNAQVETTPESK QSNKRYAASVSLSTPEQWKSHR3 YSCQTHGSEVTEKTVATECS (시열번호 261)	SVLTGPFPSVAVANKTARITQGG NNIGSKSVHMQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRSGNSGNATLT TISRVEAGDEADVYQWWSNDL LIRGGGKTLVLI (시열번호 316)
120	EVOLVSGAEVNRKRGASVNSCVSGTTLTELSKQWQKQKRG LEMGAGDIDKXETVYAKRQKRLTYTEEDSTIVYMLSLTS ELTALYCATSPGYDPTVWQKQTLTVSASTGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLIVNDYPEREPTVANSQALTSQVHFEVALQ SGCLYSISVTVVSSSLZQVYLCNVNHP SNTKIDNREKRS CDKHTCPCAPABELLGGPSVFLPEPKKDTLMISRTPEVTCV VDVSHDEPEVFNWYVQGVYHNANKRREDOYASTYVSVYLT VLHQWLNKRYKCVSNKALPAEIKTISKAKQPREQVYTL PESREKTNQVSLTCLWGPSPSDIAVEME SNGQFENNYKTF EVLDDISGPFYKRLTVKSHMOQGVNSCSYMHKALHNHYOK SLSLSPG (시열번호 161)	EVOLVSGAEVNRKRGASVNSCV SGTTLTELSKQWQKQKRLNM GGTDLKXETVYAKRQKRLTYTE DSTIVYMLSLTSBEDTALYPC ATSPGYDPTVWQKQTLTVSS (시열번호 205)	SVLTGPFPSVAVANKTARITQGG NNIGSKSVHMQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRSGNSGNATLT TISRVEAGDEADVYQWWSNDL LIRGGGKTLVLIQGPAPSVTLF PESSEELQNNATVLCILSDPYRG AVTVAMKADSPVNAQVETTPESK QSNKRYAASVSLSTPEQWKSHR3 YSCQTHGSEVTEKTVATECS (시열번호 261)	SVLTGPFPSVAVANKTARITQGG NNIGSKSVHMQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRSGNSGNATLT TISRVEAGDEADVYQWWSNDL LIRGGGKTLVLI (시열번호 316)
121	EVOLVSGAEVNRKRGASVNSCVSGTTLTELSKQWQKQKRG LEMGAGDIDKXETVYAKRQKRLTYTEEDSTIVYMLSLTS ELTALYCATSPGYDPTVWQKQTLTVSASTGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLIVNDYPEREPTVANSQALTSQVHFEVALQ SGCLYSISVTVVSSSLZQVYLCNVNHP SNTKIDNREKRS CDKHTCPCAPABELLGGPSVFLPEPKKDTLMISRTPEVTCV VDVSHDEPEVFNWYVQGVYHNANKRREDOYASTYVSVYLT VLHQWLNKRYKCVSNKALPAEIKTISKAKQPREQVYTL PESREKTNQVSLTCLWGPSPSDIAVEME SNGQFENNYKTF EVLDDISGPFYKRLTVKSHMOQGVNSCSYMHKALHNHYOK SLSLSPG (시열번호 162)	EVOLVSGAEVNRKRGASVNSCV SGTTLTELSKQWQKQKRLNM GGTDLKXETVYAKRQKRLTYTE DSTIVYMLSLTSBEDTALYPC ATSPGYDPTVWQKQTLTVSS (시열번호 206)	SVLTGPFPSVAVANKTARITQGG NNIGSKSVHMQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRSGNSGNATLT TISRVEAGDEADVYQWWSNDL LIRGGGKTLVLIQGPAPSVTLF PESSEELQNNATVLCILSDPYRG AVTVAMKADSPVNAQVETTPESK QSNKRYAASVSLSTPEQWKSHR3 YSCQTHGSEVTEKTVATECS (시열번호 261)	SVLTGPFPSVAVANKTARITQGG NNIGSKSVHMQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRSGNSGNATLT TISRVEAGDEADVYQWWSNDL LIRGGGKTLVLI (시열번호 316)

1.22	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGVSGTTLTELSMOWYKOLAKNG LEWAGGDBDIDGEMVYAKROGRLTYEDTSITVYVMEHLSLTS EDTAYVXCATSRGOPTDYWOGXLTLYVSSASTGWSVPELAS SGTSGGTAAAGLVIKDYPEREPTVYNNISGALTSQVNFPAVLQ SGQLYASVYTVPSISLZOTQYICNVNHP SNTKIDRVEKNS CDKHTCPCACAFELLGESVPEPEPKHDTLMSRTEEDTVYV VDVSHEDPEVFNKVVQVDEVYNNAKTHREDOYASTYEVSVLT VLHOCWANGKCYKVSNNALPAEIMTISRAKQCFREOVYTL PSPREKTHKOVITCLVKGPPADDAVMEENQCFENNKHTP FVLDSDSPFTYKLTLYVSHMOOXVPSCSVMHALLNNHYOK SISISRG (시열번호 163)	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGV SGTTLTELSMOWYKOLAKNG GGDDIDGEMVYAKROGRLTYE DFTSTVYVMEHLSLTSBETALVYC ACSPGYPTDYWOGXLTLYVSS (시열번호 207)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLYQGPAPSVYTLF PSSSEEDQNNKATLYCLISDPYFG AVYVAMKADSPVAGVETTPESK OSNNKYAASVYLSITPEQWKSIRS YSCQTHGDSVETVATPECS (시열번호 261)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLY (시열번호 316)
1.23	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGVSGTTLTELSMOWYKOLAKNG LEWAGGDBDIDGEMVYAKROGRLTYEDTSITVYVMEHLSLTS EDTAYVXCATSRGOPTDYWOGXLTLYVSSASTGWSVPELAS SGTSGGTAAAGLVIKDYPEREPTVYNNISGALTSQVNFPAVLQ SGQLYASVYTVPSISLZOTQYICNVNHP SNTKIDRVEKNS CDKHTCPCACAFELLGESVPEPEPKHDTLMSRTEEDTVYV VDVSHEDPEVFNKVVQVDEVYNNAKTHREDOYASTYEVSVLT VLHOCWANGKCYKVSNNALPAEIMTISRAKQCFREOVYTL PSPREKTHKOVITCLVKGPPADDAVMEENQCFENNKHTP FVLDSDSPFTYKLTLYVSHMOOXVPSCSVMHALLNNHYOK SISISRG (시열번호 164)	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGV SGTTLTELSMOWYKOLAKNG GGDDIDGEMVYAKROGRLTYE DFTSTVYVMEHLSLTSBETALVYC ACSPGYPTDYWOGXLTLYVSS (시열번호 208)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLYQGPAPSVYTLF PSSSEEDQNNKATLYCLISDPYFG AVYVAMKADSPVAGVETTPESK OSNNKYAASVYLSITPEQWKSIRS YSCQTHGDSVETVATPECS (시열번호 261)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLY (시열번호 316)
1.5	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGVSGTTLTELSMOWYKOLAKNG LEWAGGDBDIDGEMVYAKROGRLTYEDTSITVYVMEHLSLTS EDTAYVXCATSRGOPTDYWOGXLTLYVSSASTGWSVPELAS SGTSGGTAAAGLVIKDYPEREPTVYNNISGALTSQVNFPAVLQ SGQLYASVYTVPSISLZOTQYICNVNHP SNTKIDRVEKNS CDKHTCPCACAFELLGESVPEPEPKHDTLMSRTEEDTVYV VDVSHEDPEVFNKVVQVDEVYNNAKTHREDOYASTYEVSVLT VLHOCWANGKCYKVSNNALPAEIMTISRAKQCFREOVYTL PSPREKTHKOVITCLVKGPPADDAVMEENQCFENNKHTP FVLDSDSPFTYKLTLYVSHMOOXVPSCSVMHALLNNHYOK SISISRG (시열번호 119)	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGV SGTTLTELSMOWYKOLAKNG GGDDIDGEMVYAKROGRLTYE DFTSTVYVMEHLSLTSBETALVYC ACSPGYPTDYWOGXLTLYVSS (시열번호 165)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLYQGPAPSVYTLF PSSSEEDQNNKATLYCLISDPYFG AVYVAMKADSPVAGVETTPESK OSNNKYAASVYLSITPEQWKSIRS YSCQTHGDSVETVATPECS (시열번호 222)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLY (시열번호 277)
1.24	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGVSGTTLTELSMOWYKOLAKNG LEWAGGDBDIDGEMVYAKROGRLTYEDTSITVYVMEHLSLTS EDTAYVXCATSRGOPTDYWOGXLTLYVSSASTGWSVPELAS SGTSGGTAAAGLVIKDYPEREPTVYNNISGALTSQVNFPAVLQ SGQLYASVYTVPSISLZOTQYICNVNHP SNTKIDRVEKNS CDKHTCPCACAFELLGESVPEPEPKHDTLMSRTEEDTVYV VDVSHEDPEVFNKVVQVDEVYNNAKTHREDOYASTYEVSVLT VLHOCWANGKCYKVSNNALPAEIMTISRAKQCFREOVYTL PSPREKTHKOVITCLVKGPPADDAVMEENQCFENNKHTP FVLDSDSPFTYKLTLYVSHMOOXVPSCSVMHALLNNHYOK SISISRG (시열번호 142)	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGV SGTTLTELSMOWYKOLAKNG GGDDIDGEMVYAKROGRLTYE DFTSTVYVMEHLSLTSBETALVYC ACSPGYPTDYWOGXLTLYVSS (시열번호 165)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLYQGPAPSVYTLF PSSSEEDQNNKATLYCLISDPYFG AVYVAMKADSPVAGVETTPESK OSNNKYAASVYLSITPEQWKSIRS YSCQTHGDSVETVATPECS (시열번호 222)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLY (시열번호 277)
1.25	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGVSGTTLTELSMOWYKOLAKNG LEWAGGDBDIDGEMVYAKROGRLTYEDTSITVYVMEHLSLTS EDTAYVXCATSRGOPTDYWOGXLTLYVSSASTGWSVPELAS SGTSGGTAAAGLVIKDYPEREPTVYNNISGALTSQVNFPAVLQ SGQLYASVYTVPSISLZOTQYICNVNHP SNTKIDRVEKNS CDKHTCPCACAFELLGESVPEPEPKHDTLMSRTEEDTVYV VDVSHEDPEVFNKVVQVDEVYNNAKTHREDOYASTYEVSVLT VLHOCWANGKCYKVSNNALPAEIMTISRAKQCFREOVYTL PSPREKTHKOVITCLVKGPPADDAVMEENQCFENNKHTP FVLDSDSPFTYKLTLYVSHMOOXVPSCSVMHALLNNHYOK SISISRG (시열번호 142)	EVOLVOSGAEVNRKASVYNSGV SGTTLTELSMOWYKOLAKNG GGDDIDGEMVYAKROGRLTYE DFTSTVYVMEHLSLTSBETALVYC ACSPGYPTDYWOGXLTLYVSS (시열번호 186)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLYQGPAPSVYTLF PSSSEEDQNNKATLYCLISDPYFG AVYVAMKADSPVAGVETTPESK OSNNKYAASVYLSITPEQWKSIRS YSCQTHGDSVETVATPECS (시열번호 222)	SVYLDGPPSVYVABKTBARTOG NNIGSKSYVMYOKRQAPVLYVY DQSDRPSGIFERPSNSNGNTXL TISRVEAGDEADVYQVWBSNDL LIPGGGKLTLY (시열번호 277)

126	VDVSHEDPEVENIYAVIKOSYEHVHNANTKREBOVASTYEVSYLT VLJHQMANGREKOVSNKALPAEIBERTISKAKQFREOVYTL PESREKTIKNOVSIITCIWKGFPSPDIAVEKE SNGQPEBNKTTT PVLDDDSFFLYXKLTVKSHMOQGNVPSCSYVMEALHNHYOK SISISRG (시월번호 143)	EVOLVOSGAELVINKRNASVYSCVSGTTLTELSMOWKQAKRG LEMWGGDDBGEMVYAKRQGRILTYEDTSITIVYMELSLTS EDVALYCTASBQDPRFWQOQTLVYSSASTGSSVFFLAS SKTSGGTALAGCLVNOVPEPEVYVNSGALTSQVNFPAVALQ SGLVYSISVYVPS8SLZSTQFYICNVNHP8SNTKVRNVERKS CDHTTCPCAPBLDGGPSVFLPPREKNITLMSREPEVYCV VDVSHEDPEVENIYAVIKOSYEHVHNANTKREBOVASTYEVSYLT VLJHQMANGREKOVSNKALPAEIBERTISKAKQFREOVYTL PESREKTIKNOVSIITCIWKGFPSPDIAVEKE SNGQPEBNKTTT PVLDDDSFFLYXKLTVKSHMOQGNVPSCSYVMEALHNHYOK SISISRG (시월번호 144)	EVOLVOSGAELVINKRNASVYSCV SGTTLTELSMOWKQAKRGLEM GGDDBGEMVYAKRQGRILTYE DTSITIVYMELSLTSBEDALYPC ATSPQVPTDWMQOQTLVYSS (시월번호 189)	SYELTOPSPSVVAGKRTARITOGG DNI GSKSVIMVQOKRQAPVLVY DSDIRP8GI PERPSGNSGNATLL TINRVEKDEALVYQVWOSNDL LIPQGGKRLTVLQOPHAP8YTLF P8SSEELQANKATVCLISDPYRG AVTVAMKADSPVWAGVETTESK QSNKRYAASYSILTFEQMKSHR8 YSCQVTHG8STVERKVAET ECS (시월번호 222)	SYELTOPSPSVVAGKRTARITOGG DNI GSKSVIMVQOKRQAPVLVY DSDIRP8GI PERPSGNSGNATLL TINRVEKDEALVYQVWOSNDL LIPQGGKRLTVL (시월번호 277)
127	EVOLVOSGAELVINKRNASVYSCVSGTTLTELSMOWKQAKRG LEMWGGDDBGEMVYAKRQGRILTYEDTSITIVYMELSLTS EDVALYCTASBQDPRFWQOQTLVYSSASTGSSVFFLAS SKTSGGTALAGCLVNOVPEPEVYVNSGALTSQVNFPAVALQ SGLVYSISVYVPS8SLZSTQFYICNVNHP8SNTKVRNVERKS CDHTTCPCAPBLDGGPSVFLPPREKNITLMSREPEVYCV VDVSHEDPEVENIYAVIKOSYEHVHNANTKREBOVASTYEVSYLT VLJHQMANGREKOVSNKALPAEIBERTISKAKQFREOVYTL PESREKTIKNOVSIITCIWKGFPSPDIAVEKE SNGQPEBNKTTT PVLDDDSFFLYXKLTVKSHMOQGNVPSCSYVMEALHNHYOK SISISRG (시월번호 145)	EVOLVOSGAELVINKRNASVYSCV SGTTLTELSMOWKQAKRGLEM GGDDBGEMVYAKRQGRILTYE DTSITIVYMELSLTSBEDALYPC ATSPQVPTDWMQOQTLVYSS (시월번호 190)	SYELTOPSPSVVAGKRTARITOGG DNI GSKSVIMVQOKRQAPVLVY DSDIRP8GI PERPSGNSGNATLL TINRVEKDEALVYQVWOSNDL LIPQGGKRLTVLQOPHAP8YTLF P8SSEELQANKATVCLISDPYRG AVTVAMKADSPVWAGVETTESK QSNKRYAASYSILTFEQMKSHR8 YSCQVTHG8STVERKVAET ECS (시월번호 222)	SYELTOPSPSVVAGKRTARITOGG DNI GSKSVIMVQOKRQAPVLVY DSDIRP8GI PERPSGNSGNATLL TINRVEKDEALVYQVWOSNDL LIPQGGKRLTVL (시월번호 277)	
128	EVOLVOSGAELVINKRNASVYSCVSGTTLTELSMOWKQAKRG LEMWGGDDBGEMVYAKRQGRILTYEDTSITIVYMELSLTS EDVALYCTASBQDPRFWQOQTLVYSSASTGSSVFFLAS SKTSGGTALAGCLVNOVPEPEVYVNSGALTSQVNFPAVALQ SGLVYSISVYVPS8SLZSTQFYICNVNHP8SNTKVRNVERKS CDHTTCPCAPBLDGGPSVFLPPREKNITLMSREPEVYCV VDVSHEDPEVENIYAVIKOSYEHVHNANTKREBOVASTYEVSYLT VLJHQMANGREKOVSNKALPAEIBERTISKAKQFREOVYTL PESREKTIKNOVSIITCIWKGFPSPDIAVEKE SNGQPEBNKTTT PVLDDDSFFLYXKLTVKSHMOQGNVPSCSYVMEALHNHYOK SISISRG (시월번호 146)	EVOLVOSGAELVINKRNASVYSCV SGTTLTELSMOWKQAKRGLEM GGDDBGEMVYAKRQGRILTYE DTSITIVYMELSLTSBEDALYPC ATSPQVPTDWMQOQTLVYSS (시월번호 191)	SYELTOPSPSVVAGKRTARITOGG DNI GSKSVIMVQOKRQAPVLVY DSDIRP8GI PERPSGNSGNATLL TINRVEKDEALVYQVWOSNDL LIPQGGKRLTVLQOPHAP8YTLF P8SSEELQANKATVCLISDPYRG AVTVAMKADSPVWAGVETTESK QSNKRYAASYSILTFEQMKSHR8 YSCQVTHG8STVERKVAET ECS (시월번호 222)	SYELTOPSPSVVAGKRTARITOGG DNI GSKSVIMVQOKRQAPVLVY DSDIRP8GI PERPSGNSGNATLL TINRVEKDEALVYQVWOSNDL LIPQGGKRLTVL (시월번호 277)	
129	EVOLVOSGAELVINKRNASVYSCVSGTTLTELSMOWKQAKRG LEMWGGDDBGEMVYAKRQGRILTYEDTSITIVYMELSLTS EDVALYCTASBQDPRFWQOQTLVYSSASTGSSVFFLAS SKTSGGTALAGCLVNOVPEPEVYVNSGALTSQVNFPAVALQ SGLVYSISVYVPS8SLZSTQFYICNVNHP8SNTKVRNVERKS CDHTTCPCAPBLDGGPSVFLPPREKNITLMSREPEVYCV VDVSHEDPEVENIYAVIKOSYEHVHNANTKREBOVASTYEVSYLT VLJHQMANGREKOVSNKALPAEIBERTISKAKQFREOVYTL PESREKTIKNOVSIITCIWKGFPSPDIAVEKE SNGQPEBNKTTT PVLDDDSFFLYXKLTVKSHMOQGNVPSCSYVMEALHNHYOK SISISRG (시월번호 147)	EVOLVOSGAELVINKRNASVYSCV SGTTLTELSMOWKQAKRGLEM GGDDBGEMVYAKRQGRILTYE DTSITIVYMELSLTSBEDALYPC ATSPQVPTDWMQOQTLVYSS (시월번호 192)	SYELTOPSPSVVAGKRTARITOGG DNI GSKSVIMVQOKRQAPVLVY DSDIRP8GI PERPSGNSGNATLL TINRVEKDEALVYQVWOSNDL LIPQGGKRLTVLQOPHAP8YTLF P8SSEELQANKATVCLISDPYRG AVTVAMKADSPVWAGVETTESK QSNKRYAASYSILTFEQMKSHR8 YSCQVTHG8STVERKVAET ECS (시월번호 222)	SYELTOPSPSVVAGKRTARITOGG DNI GSKSVIMVQOKRQAPVLVY DSDIRP8GI PERPSGNSGNATLL TINRVEKDEALVYQVWOSNDL LIPQGGKRLTVL (시월번호 277)	

130	EVOLVOGAEKREKFAVNSKVSXKVSQSTITLELSMOWMOAENG LEMGOGDIDBAGETVMAHROKQALVTLVTSSTVYVMEJLSLS BUTAVFCVTSBTOEPTVMOGQTLVTSVASTGSEFFELAS SKTSIGGQVLAALCVKIDPEFEVYVMSALSLGQVHFFVALO SCDTSLSLSVATV99S19JGV721CANNHESNTRKINKEFENS CDKTCPTCPICALLLGGSEVYVFEFFERKTJLAKSTRETCV VJHQMNAKROCKVSNKALNATREKTSKNOQRIEVOVTLT FEFENREKINNOVTLCLMKEPT9DUALVMEJNOQRIENKTTP PVDIDDSPT9JXCTJYHNSMOQVAVCS95S9MMLININTOK SLSLSDG (사설번호 148)	EVOLVOGAEKREKFAVNSKVSXKVSQSTITLELSMOWMOAENG SGTTLTLELSMOWMOAENGKOLLM GGPDIDBAGETVMAHROKQALVTLT DZSTVATV99S19JASBTVAVFC ACTSG19PT9VMOGQTLVTS95 (사설번호 193)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 222)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 222)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 277)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 277)
131	EVOLVOGAEKREKFAVNSKVSXKVSQSTITLELSMOWMOAENG LEMGOGDIDBAGETVMAHROKQALVTLVTSSTVYVMEJLSLS BUTAVFCVTSBTOEPTVMOGQTLVTSVASTGSEFFELAS SKTSIGGQVLAALCVKIDPEFEVYVMSALSLGQVHFFVALO SCDTSLSLSVATV99S19JGV721CANNHESNTRKINKEFENS CDKTCPTCPICALLLGGSEVYVFEFFERKTJLAKSTRETCV VJHQMNAKROCKVSNKALNATREKTSKNOQRIEVOVTLT FEFENREKINNOVTLCLMKEPT9DUALVMEJNOQRIENKTTP PVDIDDSPT9JXCTJYHNSMOQVAVCS95S9MMLININTOK SLSLSDG (사설번호 149)	EVOLVOGAEKREKFAVNSKVSXKVSQSTITLELSMOWMOAENG SGTTLTLELSMOWMOAENGKOLLM GGPDIDBAGETVMAHROKQALVTLT DZSTVATV99S19JASBTVAVFC ACTSG19PT9VMOGQTLVTS95 (사설번호 194)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 222)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 222)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 277)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 277)
132	EVOLVOGAEKREKFAVNSKVSXKVSQSTITLELSMOWMOAENG LEMGOGDIDBAGETVMAHROKQALVTLVTSSTVYVMEJLSLS BUTAVFCVTSBTOEPTVMOGQTLVTSVASTGSEFFELAS SKTSIGGQVLAALCVKIDPEFEVYVMSALSLGQVHFFVALO SCDTSLSLSVATV99S19JGV721CANNHESNTRKINKEFENS CDKTCPTCPICALLLGGSEVYVFEFFERKTJLAKSTRETCV VJHQMNAKROCKVSNKALNATREKTSKNOQRIEVOVTLT FEFENREKINNOVTLCLMKEPT9DUALVMEJNOQRIENKTTP PVDIDDSPT9JXCTJYHNSMOQVAVCS95S9MMLININTOK SLSLSDG (사설번호 199)	EVOLVOGAEKREKFAVNSKVSXKVSQSTITLELSMOWMOAENG SGTTLTLELSMOWMOAENGKOLLM GGPDIDBAGETVMAHROKQALVTLT DZSTVATV99S19JASBTVAVFC ACTSG19PT9VMOGQTLVTS95 (사설번호 195)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 222)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 222)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 277)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 277)
133	EVOLVOGAEKREKFAVNSKVSXKVSQSTITLELSMOWMOAENG LEMGOGDIDBAGETVMAHROKQALVTLVTSSTVYVMEJLSLS BUTAVFCVTSBTOEPTVMOGQTLVTSVASTGSEFFELAS SKTSIGGQVLAALCVKIDPEFEVYVMSALSLGQVHFFVALO SCDTSLSLSVATV99S19JGV721CANNHESNTRKINKEFENS CDKTCPTCPICALLLGGSEVYVFEFFERKTJLAKSTRETCV VJHQMNAKROCKVSNKALNATREKTSKNOQRIEVOVTLT FEFENREKINNOVTLCLMKEPT9DUALVMEJNOQRIENKTTP PVDIDDSPT9JXCTJYHNSMOQVAVCS95S9MMLININTOK SLSLSDG (사설번호 150)	EVOLVOGAEKREKFAVNSKVSXKVSQSTITLELSMOWMOAENG SGTTLTLELSMOWMOAENGKOLLM GGPDIDBAGETVMAHROKQALVTLT DZSTVATV99S19JASBTVAVFC ACTSG19PT9VMOGQTLVTS95 (사설번호 196)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 222)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 222)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 277)	SYTLQPEVSYVAENGTARITCGG DNIGRSYVIMYQKPEQAEVAVY DODRE96EPEHRSNGSNQNTKL TNRNDAKDAEPTVCQWMSNDL LTRGGKRLTCLV FEFSIELQKANKTVCCL15087EIG AVYVMMKAS9EYVMAVCEVTTTSK OSNNTRJASSVTLSTJTFDGMISHS 150QVTHESVTLTETVATVETCS (사설번호 277

135	VIVSHDEPEVBNWYVGVVHNATNREHQAASYAVSVYLT VJHOMJNGREYKCVSNALPAETERTISAKQPREQVYLT PSEBEPNQUVSLTCLVAGYPSDIAVME SNOQEBNNKTP PVLDOSPFYKLTVDKSRMOQANVSCSVHNEALHNHYOK S1S1SG (시월번호 142)	EVQVOSGAENVHFGASVYVCSYSGVTLTELSMOWNOARQK SGVTLTELSMOWNOARQKLENN GQBPDEBETVYAERQKLTYTE DTSITVYWEHLSLTSDEALYPC ATSPPDPDYNQOQTLVYVS (시월번호 188)	SVYLTQPSVAVAFKGTARITQGG DNGSKSVHWYQONFGQAPVLVY DQSDPBGIPRPSGNSGNATL TISRYEKDEADYQYQWOSNUL LIPQGRKUTVL PESSELOANATVCLISDPYFG AVTVAMKALSSPVKAGVETTFER QSNKNVYASYSILTEPROMKSHS YSCQVTHBOSTVEKTVAFTECS (시월번호 262)	SVYLTQPSVAVAFKGTARITQGG DNGSKSVHWYQONFGQAPVLVY DQSDPBGIPRPSGNSGNATL TISRYEKDEADYQYQWOSNUL LIPQGRKUTVL (시월번호 317)
136	EVQVOSGAENVHFGASVYVCSYSGVTLTELSMOWNOARQK LTMWQAPDDEBEMVAERQKLTYTESTDTVYWEHLSLTS EQTALVFNKNSRQDPDYNQOQTLVYVSA STKQSPPEPLAS SHTSAGGALGCLVKNYEPPEPLVSNNGALTSQVHPVAVQ SGLYS1SVVTVYSLSLQTYICNNHNS SNTVKNREHNS CQKTHCPECPABELLOGSVYLPPEPKPMT LMSKTEEVTCOV VIVSHDEPEVBNWYVGVVHNATNREHQAASYAVSVYLT VJHOMJNGREYKCVSNALPAETERTISAKQPREQVYLT PSEBEPNQUVSLTCLVAGYPSDIAVME SNOQEBNNKTP PVLDOSPFYKLTVDKSRMOQANVSCSVHNEALHNHYOK S1S1SG (시월번호 143)	EVQVOSGAENVHFGASVYVCSY SGVTLTELSMOWNOARQKLENN GQBPDEBETVYAERQKLTYTE DTSITVYWEHLSLTSDEALYPC ATSPPDPDYNQOQTLVYVS (시월번호 189)	SVYLTQPSVAVAFKGTARITQGG DNGSKSVHWYQONFGQAPVLVY DQSDPBGIPRPSGNSGNATL TISRYEKDEADYQYQWOSNUL LIPQGRKUTVLQGRKAPSVYLP PESSELOANATVCLISDPYFG AVTVAMKALSSPVKAGVETTFER QSNKNVYASYSILTEPROMKSHS YSCQVTHBOSTVEKTVAFTECS (시월번호 262)	SVYLTQPSVAVAFKGTARITQGG DNGSKSVHWYQONFGQAPVLVY DQSDPBGIPRPSGNSGNATL TISRYEKDEADYQYQWOSNUL LIPQGRKUTVL (시월번호 317)
137	EVQVOSGAENVHFGASVYVCSYSGVTLTELSMOWNOARQK LTMWQAPDDEBEMVAERQKLTYTESTDTVYWEHLSLTS EQTALVFNKNSRQDPDYNQOQTLVYVSA STKQSPPEPLAS SHTSAGGALGCLVKNYEPPEPLVSNNGALTSQVHPVAVQ SGLYS1SVVTVYSLSLQTYICNNHNS SNTVKNREHNS CQKTHCPECPABELLOGSVYLPPEPKPMT LMSKTEEVTCOV VIVSHDEPEVBNWYVGVVHNATNREHQAASYAVSVYLT VJHOMJNGREYKCVSNALPAETERTISAKQPREQVYLT PSEBEPNQUVSLTCLVAGYPSDIAVME SNOQEBNNKTP PVLDOSPFYKLTVDKSRMOQANVSCSVHNEALHNHYOK S1S1SG (시월번호 144)	EVQVOSGAENVHFGASVYVCSY SGVTLTELSMOWNOARQKLENN GQBPDEBETVYAERQKLTYTE DTSITVYWEHLSLTSDEALYPC ATSPPDPDYNQOQTLVYVS (시월번호 190)	SVYLTQPSVAVAFKGTARITQGG DNGSKSVHWYQONFGQAPVLVY DQSDPBGIPRPSGNSGNATL TISRYEKDEADYQYQWOSNUL LIPQGRKUTVLQGRKAPSVYLP PESSELOANATVCLISDPYFG AVTVAMKALSSPVKAGVETTFER QSNKNVYASYSILTEPROMKSHS YSCQVTHBOSTVEKTVAFTECS (시월번호 262)	SVYLTQPSVAVAFKGTARITQGG DNGSKSVHWYQONFGQAPVLVY DQSDPBGIPRPSGNSGNATL TISRYEKDEADYQYQWOSNUL LIPQGRKUTVL (시월번호 317)
138	EVQVOSGAENVHFGASVYVCSYSGVTLTELSMOWNOARQK LTMWQAPDDEBEMVAERQKLTYTESTDTVYWEHLSLTS EQTALVFNKNSRQDPDYNQOQTLVYVSA STKQSPPEPLAS SHTSAGGALGCLVKNYEPPEPLVSNNGALTSQVHPVAVQ SGLYS1SVVTVYSLSLQTYICNNHNS SNTVKNREHNS CQKTHCPECPABELLOGSVYLPPEPKPMT LMSKTEEVTCOV VIVSHDEPEVBNWYVGVVHNATNREHQAASYAVSVYLT VJHOMJNGREYKCVSNALPAETERTISAKQPREQVYLT PSEBEPNQUVSLTCLVAGYPSDIAVME SNOQEBNNKTP PVLDOSPFYKLTVDKSRMOQANVSCSVHNEALHNHYOK S1S1SG (시월번호 145)	EVQVOSGAENVHFGASVYVCSY SGVTLTELSMOWNOARQKLENN GQBPDEBETVYAERQKLTYTE DTSITVYWEHLSLTSDEALYPC ATSPPDPDYNQOQTLVYVS (시월번호 191)	SVYLTQPSVAVAFKGTARITQGG DNGSKSVHWYQONFGQAPVLVY DQSDPBGIPRPSGNSGNATL TISRYEKDEADYQYQWOSNUL LIPQGRKUTVLQGRKAPSVYLP PESSELOANATVCLISDPYFG AVTVAMKALSSPVKAGVETTFER QSNKNVYASYSILTEPROMKSHS YSCQVTHBOSTVEKTVAFTECS (시월번호 262)	SVYLTQPSVAVAFKGTARITQGG DNGSKSVHWYQONFGQAPVLVY DQSDPBGIPRPSGNSGNATL TISRYEKDEADYQYQWOSNUL LIPQGRKUTVL (시월번호 317)
	EVQVOSGAENVHFGASVYVCSYSGVTLTELSMOWNOARQK LTMWQAPDDEBEMVAERQKLTYTESTDTVYWEHLSLTS EQTALVFNKNSRQDPDYNQOQTLVYVSA STKQSPPEPLAS SHTSAGGALGCLVKNYEPPEPLVSNNGALTSQVHPVAVQ SGLYS1SVVTVYSLSLQTYICNNHNS SNTVKNREHNS CQKTHCPECPABELLOGSVYLPPEPKPMT LMSKTEEVTCOV VIVSHDEPEVBNWYVGVVHNATNREHQAASYAVSVYLT VJHOMJNGREYKCVSNALPAETERTISAKQPREQVYLT PSEBEPNQUVSLTCLVAGYPSDIAVME SNOQEBNNKTP PVLDOSPFYKLTVDKSRMOQANVSCSVHNEALHNHYOK S1S1SG (시월번호 146)			

[0753]

[illegible]

144	VDVSHDEFEVENKVVGVSEVHNANTKREOVASTVAVSYLT VLHQMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAKQREPOVYTL PSEBEXTNKQVSLTCLWGPSPSDIAVME SNOQPENNKTP FVLDSDSPFYYSKLTVMKSHMOQGVNSQSYVMEALHNHYOK SLSISRG (시월번호 151)	QVQVQSGAEVNRKGNASVNSQVSGTTLTELSQWVQKAFNG LEMMQSDIDMGTVMKRGQVNTLELSTDAVMELSLRS EDAVVYCATSPGYDFTVWQOQTLVYSA STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLIVKDYPEREPTVANSQALTSQVNFPAVQ SGQVLSISVTVPS SLSJZQVYLCNVNHPBNTKVRNVEKS CDKHTCPCAPFELLGSPVYLFPPKKKTLMTSRTPEVTCV VDVSHDEFEVENKVVGVSEVHNANTKREOVASTVAVSYLT VLHQMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAKQREPOVYTL PSEBEXTNKQVSLTCLWGPSPSDIAVME SNOQPENNKTP FVLDSDSPFYYSKLTVMKSHMOQGVNSQSYVMEALHNHYOK SLSISRG (시월번호 152)	QVQVQSGAEVNRKGNASVNSQV SGTTLTELSQWVQKAFNG GGTDDMGTVMKRGQVNTLE DSTDAVMELSLSINBETAVYXC ATSPGYDFTVWQOQTLVYSS (시월번호 197)	SYELTQPSVSVAGNKTARITQGG DNIGSKSVHMVQKQFGQAPVLVY DSDIRPBGIPERRSGNSGNATL TINRVENGDEADVYQVWDSNDL LIRGGGKLTVLQKHAASVTLF PESSEELQNNKATVCLISDPYRG AVTVAMKADSPVKNAGVETTPSK QSNRYAASSTLITPEQMSHRS YSCQVTHBSVETVAETECES (시월번호 222)	SYELTQPSVSVAGNKTARITQGG DNIGSKSVHMVQKQFGQAPVLVY DSDIRPBGIPERRSGNSGNATL TINRVENGDEADVYQVWDSNDL LIRGGGKLTVL (시월번호 277)
145	QVQVQSGAEVNRKGNASVNSQVSGTTLTELSQWVQKAFNG LEMMQSDIDMGTVMKRGQVNTLELSTDAVMELSLRS EDAVVYCATSPGYDFTVWQOQTLVYSA STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLIVKDYPEREPTVANSQALTSQVNFPAVQ SGQVLSISVTVPS SLSJZQVYLCNVNHPBNTKVRNVEKS CDKHTCPCAPFELLGSPVYLFPPKKKTLMTSRTPEVTCV VDVSHDEFEVENKVVGVSEVHNANTKREOVASTVAVSYLT VLHQMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAKQREPOVYTL PSEBEXTNKQVSLTCLWGPSPSDIAVME SNOQPENNKTP FVLDSDSPFYYSKLTVMKSHMOQGVNSQSYVMEALHNHYOK SLSISRG (시월번호 153)	QVQVQSGAEVNRKGNASVNSQV SGTTLTELSQWVQKAFNG GGTDDMGTVMKRGQVNTLE DSTDAVMELSLSINBETAVYXC ATSPGYDFTVWQOQTLVYSS (시월번호 198)	SYELTQPSVSVAGNKTARITQGG DNIGSKSVHMVQKQFGQAPVLVY DSDIRPBGIPERRSGNSGNATL TINRVENGDEADVYQVWDSNDL LIRGGGKLTVLQKHAASVTLF PESSEELQNNKATVCLISDPYRG AVTVAMKADSPVKNAGVETTPSK QSNRYAASSTLITPEQMSHRS YSCQVTHBSVETVAETECES (시월번호 222)	SYELTQPSVSVAGNKTARITQGG DNIGSKSVHMVQKQFGQAPVLVY DSDIRPBGIPERRSGNSGNATL TINRVENGDEADVYQVWDSNDL LIRGGGKLTVL (시월번호 277)	
146	QVQVQSGAEVNRKGNASVNSQVSGTTLTELSQWVQKAFNG LEMMQSDIDMGTVMKRGQVNTLELSTDAVMELSLRS EDAVVYCATSPGYDFTVWQOQTLVYSA STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLIVKDYPEREPTVANSQALTSQVNFPAVQ SGQVLSISVTVPS SLSJZQVYLCNVNHPBNTKVRNVEKS CDKHTCPCAPFELLGSPVYLFPPKKKTLMTSRTPEVTCV VDVSHDEFEVENKVVGVSEVHNANTKREOVASTVAVSYLT VLHQMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAKQREPOVYTL PSEBEXTNKQVSLTCLWGPSPSDIAVME SNOQPENNKTP FVLDSDSPFYYSKLTVMKSHMOQGVNSQSYVMEALHNHYOK SLSISRG (시월번호 154)	QVQVQSGAEVNRKGNASVNSQV SGTTLTELSQWVQKAFNG GGTDDMGTVMKRGQVNTLE DSTDAVMELSLSINBETAVYXC ATSPGYDFTVWQOQTLVYSS (시월번호 199)	SYELTQPSVSVAGNKTARITQGG DNIGSKSVHMVQKQFGQAPVLVY DSDIRPBGIPERRSGNSGNATL TINRVENGDEADVYQVWDSNDL LIRGGGKLTVLQKHAASVTLF PESSEELQNNKATVCLISDPYRG AVTVAMKADSPVKNAGVETTPSK QSNRYAASSTLITPEQMSHRS YSCQVTHBSVETVAETECES (시월번호 222)	SYELTQPSVSVAGNKTARITQGG DNIGSKSVHMVQKQFGQAPVLVY DSDIRPBGIPERRSGNSGNATL TINRVENGDEADVYQVWDSNDL LIRGGGKLTVL (시월번호 277)	
147	QVQVQSGAEVNRKGNASVNSQVSGTTLTELSQWVQKAFNG LEMMQSDIDMGTVMKRGQVNTLELSTDAVMELSLRS EDAVVYCATSPGYDFTVWQOQTLVYSA STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLIVKDYPEREPTVANSQALTSQVNFPAVQ SGQVLSISVTVPS SLSJZQVYLCNVNHPBNTKVRNVEKS CDKHTCPCAPFELLGSPVYLFPPKKKTLMTSRTPEVTCV VDVSHDEFEVENKVVGVSEVHNANTKREOVASTVAVSYLT VLHQMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAKQREPOVYTL PSEBEXTNKQVSLTCLWGPSPSDIAVME SNOQPENNKTP FVLDSDSPFYYSKLTVMKSHMOQGVNSQSYVMEALHNHYOK SLSISRG (시월번호 155)	QVQVQSGAEVNRKGNASVNSQV SGTTLTELSQWVQKAFNG GGTDDMGTVMKRGQVNTLE DSTDAVMELSLSINBETAVYXC ATSPGYDFTVWQOQTLVYSS (시월번호 200)	SYELTQPSVSVAGNKTARITQGG DNIGSKSVHMVQKQFGQAPVLVY DSDIRPBGIPERRSGNSGNATL TINRVENGDEADVYQVWDSNDL LIRGGGKLTVLQKHAASVTLF PESSEELQNNKATVCLISDPYRG AVTVAMKADSPVKNAGVETTPSK QSNRYAASSTLITPEQMSHRS YSCQVTHBSVETVAETECES (시월번호 222)	SYELTQPSVSVAGNKTARITQGG DNIGSKSVHMVQKQFGQAPVLVY DSDIRPBGIPERRSGNSGNATL TINRVENGDEADVYQVWDSNDL LIRGGGKLTVL (시월번호 277)	

[0755]

148	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CVSGTTLTEL:SNOWKQAFKRG LEMOGSDIDAGETVYAEKROGRTNTEEDSTDAVME:SLAS EDTAVYCATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA:STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLVIKQYPEREYTVASNSGAL:TSGVHPEVALQ SGCLYSISVYTVPS:SS1:ZQTYI:ICNVNHP:ENTKIDKREKRS CDKHTCPCAPFEL:LGGSVYEL:PEPKKOT:LM:SRTEVTCV VDVSHDEPEVFNW:VQVVEVHNKRTKRE:QVASTVAVSVYLT VL:MOQMLNGKRYCKVSNAL:PAE:IMT1:SKAKQ:PREQVYTL PSPREKTNQVSLT:CLWGPYSDIAVME:SNQOENHNKTP FVLDSDSPFLYXKL:TVKSHMOQCVPS:CSYMHAL:HNHYOK SLSLSPG (시월번호 156)	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CV SGTTLTEL:SNOW:ROAKGKLENN GGRDIDAGETVYAEKROGRTNTE EDSTDAVME:SLASERTAYYC DSTDTAVME:SLASERTAYYC ATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA: (시월번호 201)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL:Q:KPAAS:STYLP PES:SEEL:QAN:KATVCL:13:DPYRG AVT:VAM:LAOS:SVK:NGVET:TFPK OSNNRYAAS:SYLT:ITPEOM:KSHRS YSCQYTHBS:VETVA:FE:ECSS (시월번호 222)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL (시월번호 277)
149	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CVSGTTLTEL:SNOWKQAFKRG LEMOGSDIDAGETVYAEKROGRTNTEEDSTDAVME:SLAS EDTAVYCATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA:STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLVIKQYPEREYTVASNSGAL:TSGVHPEVALQ SGCLYSISVYTVPS:SS1:ZQTYI:ICNVNHP:ENTKIDKREKRS CDKHTCPCAPFEL:LGGSVYEL:PEPKKOT:LM:SRTEVTCV VDVSHDEPEVFNW:VQVVEVHNKRTKRE:QVASTVAVSVYLT VL:MOQMLNGKRYCKVSNAL:PAE:IMT1:SKAKQ:PREQVYTL PSPREKTNQVSLT:CLWGPYSDIAVME:SNQOENHNKTP FVLDSDSPFLYXKL:TVKSHMOQCVPS:CSYMHAL:HNHYOK SLSLSPG (시월번호 152)	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CV SGTTLTEL:SNOW:ROAKGKLENN GGRDIDAGETVYAEKROGRTNTE EDSTDAVME:SLASERTAYYC DSTDTAVME:SLASERTAYYC ATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA: (시월번호 197)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL:Q:KPAAS:STYLP PES:SEEL:QAN:KATVCL:13:DPYRG AVT:VAM:LAOS:SVK:NGVET:TFPK OSNNRYAAS:SYLT:ITPEOM:KSHRS YSCQYTHBS:VETVA:FE:ECSS (시월번호 262)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL (시월번호 317)
150	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CVSGTTLTEL:SNOWKQAFKRG LEMOGSDIDAGETVYAEKROGRTNTEEDSTDAVME:SLAS EDTAVYCATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA:STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLVIKQYPEREYTVASNSGAL:TSGVHPEVALQ SGCLYSISVYTVPS:SS1:ZQTYI:ICNVNHP:ENTKIDKREKRS CDKHTCPCAPFEL:LGGSVYEL:PEPKKOT:LM:SRTEVTCV VDVSHDEPEVFNW:VQVVEVHNKRTKRE:QVASTVAVSVYLT VL:MOQMLNGKRYCKVSNAL:PAE:IMT1:SKAKQ:PREQVYTL PSPREKTNQVSLT:CLWGPYSDIAVME:SNQOENHNKTP FVLDSDSPFLYXKL:TVKSHMOQCVPS:CSYMHAL:HNHYOK SLSLSPG (시월번호 153)	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CV SGTTLTEL:SNOW:ROAKGKLENN GGRDIDAGETVYAEKROGRTNTE EDSTDAVME:SLASERTAYYC DSTDTAVME:SLASERTAYYC ATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA: (시월번호 198)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL:Q:KPAAS:STYLP PES:SEEL:QAN:KATVCL:13:DPYRG AVT:VAM:LAOS:SVK:NGVET:TFPK OSNNRYAAS:SYLT:ITPEOM:KSHRS YSCQYTHBS:VETVA:FE:ECSS (시월번호 263)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL (시월번호 317)
151	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CVSGTTLTEL:SNOWKQAFKRG LEMOGSDIDAGETVYAEKROGRTNTEEDSTDAVME:SLAS EDTAVYCATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA:STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLVIKQYPEREYTVASNSGAL:TSGVHPEVALQ SGCLYSISVYTVPS:SS1:ZQTYI:ICNVNHP:ENTKIDKREKRS CDKHTCPCAPFEL:LGGSVYEL:PEPKKOT:LM:SRTEVTCV VDVSHDEPEVFNW:VQVVEVHNKRTKRE:QVASTVAVSVYLT VL:MOQMLNGKRYCKVSNAL:PAE:IMT1:SKAKQ:PREQVYTL PSPREKTNQVSLT:CLWGPYSDIAVME:SNQOENHNKTP FVLDSDSPFLYXKL:TVKSHMOQCVPS:CSYMHAL:HNHYOK SLSLSPG (시월번호 154)	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CV SGTTLTEL:SNOW:ROAKGKLENN GGRDIDAGETVYAEKROGRTNTE EDSTDAVME:SLASERTAYYC DSTDTAVME:SLASERTAYYC ATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA: (시월번호 199)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL:Q:KPAAS:STYLP PES:SEEL:QAN:KATVCL:13:DPYRG AVT:VAM:LAOS:SVK:NGVET:TFPK OSNNRYAAS:SYLT:ITPEOM:KSHRS YSCQYTHBS:VETVA:FE:ECSS (시월번호 263)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL (시월번호 317)
152	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CVSGTTLTEL:SNOWKQAFKRG LEMOGSDIDAGETVYAEKROGRTNTEEDSTDAVME:SLAS EDTAVYCATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA:STGVSPEFLAS SKTSGGTALAGLVIKQYPEREYTVASNSGAL:TSGVHPEVALQ SGCLYSISVYTVPS:SS1:ZQTYI:ICNVNHP:ENTKIDKREKRS CDKHTCPCAPFEL:LGGSVYEL:PEPKKOT:LM:SRTEVTCV VDVSHDEPEVFNW:VQVVEVHNKRTKRE:QVASTVAVSVYLT VL:MOQMLNGKRYCKVSNAL:PAE:IMT1:SKAKQ:PREQVYTL PSPREKTNQVSLT:CLWGPYSDIAVME:SNQOENHNKTP FVLDSDSPFLYXKL:TVKSHMOQCVPS:CSYMHAL:HNHYOK SLSLSPG (시월번호 154)	QVOVJOSGAEYKREKASVAVS:CV SGTTLTEL:SNOW:ROAKGKLENN GGRDIDAGETVYAEKROGRTNTE EDSTDAVME:SLASERTAYYC DSTDTAVME:SLASERTAYYC ATSPGYDFDY:WQOQTLVYSA: (시월번호 200)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL:Q:KPAAS:STYLP PES:SEEL:QAN:KATVCL:13:DPYRG (시월번호 317)	SYLTOPPSVAVAFKRTA:ITOGG DNI:GSKSVHM:YQOK:GOA:EV:LVY DNI:DRPSGI:PER:PSG:SN:GNT:ATL T1:SVREKGEADY:QV:WOS:SNOL L1:PGQKRTVL (시월번호 317)

157	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSVSGTTLTELSMOWKQAFKQK LEMWAGPDDDEHIVALEKQALVTEEDSTIDVYMELSJTS EDTALYCSBCTPDYFWQOQTLVYVSAJTKGSEVPELAS SRS3SGGTALAGCLVNDYPEREVTYVNSGALTSQVHPEVALQ S9GLYS3SVVTV9S3LGTQY1CNVNHKPSNKKVDRVENS CCKHTCPCPCAEELGGSEVFLFEPERKUTIM3SREVEVTVV VIVSHEDPEVEMVYVGVGVHNAKTHREHEDQVASTYVAVSVLT VLIJQOMJNGEKYCKVSNKALAP1EET1SKAKQREHEDQVTL P3REHEDTNOVSLTCLVWGFYPSDIAVME3NOQENNNKTP PVLDSDSPFLYKLTVDKSRMCOANVPSCSYMHKALNNHYOK S1SL9PG (시열번호 160)	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSV SGTTLTELSMOWKQAFKQKLEMM GGDEDDGDEHIVALEKQALVTE DSTIYVYMELSJTSIDTALYPC ATSPCYDPDYWGQOQTLVYVSS (시열번호 204)	DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVLQCKPAASVTLF P3SSEELQANNAIVCLISDPYRG AVTVAMKAUSPVKAGVETTFPSK QSNNTVYAS3YLSTFPOCKSHNS YSCQVTHG3STVHKTVAETEC3 (시열번호 222)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVL (시열번호 277)
158	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSVSGTTLTELSMOWKQAFKQK LEMWAGPDDDEHIVALEKQALVTEEDSTIDVYMELSJTS EDTALYCSBCTPDYFWQOQTLVYVSAJTKGSEVPELAS SRS3SGGTALAGCLVNDYPEREVTYVNSGALTSQVHPEVALQ S9GLYS3SVVTV9S3LGTQY1CNVNHKPSNKKVDRVENS CCKHTCPCPCAEELGGSEVFLFEPERKUTIM3SREVEVTVV VIVSHEDPEVEMVYVGVGVHNAKTHREHEDQVASTYVAVSVLT VLIJQOMJNGEKYCKVSNKALAP1EET1SKAKQREHEDQVTL P3REHEDTNOVSLTCLVWGFYPSDIAVME3NOQENNNKTP PVLDSDSPFLYKLTVDKSRMCOANVPSCSYMHKALNNHYOK S1SL9PG (시열번호 161)	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSV SGTTLTELSMOWKQAFKQKLEMM GGDEDDGDEHIVALEKQALVTE DSTIYVYMELSJTSIDTALYPC ATSPCYDPDYWGQOQTLVYVSS (시열번호 205)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVLQCKPAASVTLF P3SSEELQANNAIVCLISDPYRG AVTVAMKAUSPVKAGVETTFPSK QSNNTVYAS3YLSTFPOCKSHNS YSCQVTHG3STVHKTVAETEC3 (시열번호 222)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVL (시열번호 277)
159	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSVSGTTLTELSMOWKQAFKQK LEMWAGPDDDEHIVALEKQALVTEEDSTIDVYMELSJTS EDTALYCSBCTPDYFWQOQTLVYVSAJTKGSEVPELAS SRS3SGGTALAGCLVNDYPEREVTYVNSGALTSQVHPEVALQ S9GLYS3SVVTV9S3LGTQY1CNVNHKPSNKKVDRVENS CCKHTCPCPCAEELGGSEVFLFEPERKUTIM3SREVEVTVV VIVSHEDPEVEMVYVGVGVHNAKTHREHEDQVASTYVAVSVLT VLIJQOMJNGEKYCKVSNKALAP1EET1SKAKQREHEDQVTL P3REHEDTNOVSLTCLVWGFYPSDIAVME3NOQENNNKTP PVLDSDSPFLYKLTVDKSRMCOANVPSCSYMHKALNNHYOK S1SL9PG (시열번호 162)	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSV SGTTLTELSMOWKQAFKQKLEMM GGDEDDGDEHIVALEKQALVTE DSTIYVYMELSJTSIDTALYPC ATSPCYDPDYWGQOQTLVYVSS (시열번호 206)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVLQCKPAASVTLF P3SSEELQANNAIVCLISDPYRG AVTVAMKAUSPVKAGVETTFPSK QSNNTVYAS3YLSTFPOCKSHNS YSCQVTHG3STVHKTVAETEC3 (시열번호 222)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVL (시열번호 277)
160	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSVSGTTLTELSMOWKQAFKQK LEMWAGPDDDEHIVALEKQALVTEEDSTIDVYMELSJTS EDTALYCSBCTPDYFWQOQTLVYVSAJTKGSEVPELAS SRS3SGGTALAGCLVNDYPEREVTYVNSGALTSQVHPEVALQ S9GLYS3SVVTV9S3LGTQY1CNVNHKPSNKKVDRVENS CCKHTCPCPCAEELGGSEVFLFEPERKUTIM3SREVEVTVV VIVSHEDPEVEMVYVGVGVHNAKTHREHEDQVASTYVAVSVLT VLIJQOMJNGEKYCKVSNKALAP1EET1SKAKQREHEDQVTL P3REHEDTNOVSLTCLVWGFYPSDIAVME3NOQENNNKTP PVLDSDSPFLYKLTVDKSRMCOANVPSCSYMHKALNNHYOK S1SL9PG (시열번호 163)	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSV SGTTLTELSMOWKQAFKQKLEMM GGDEDDGDEHIVALEKQALVTE DSTIYVYMELSJTSIDTALYPC ATSPCYDPDYWGQOQTLVYVSS (시열번호 207)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVLQCKPAASVTLF P3SSEELQANNAIVCLISDPYRG AVTVAMKAUSPVKAGVETTFPSK QSNNTVYAS3YLSTFPOCKSHNS YSCQVTHG3STVHKTVAETEC3 (시열번호 222)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVL (시열번호 277)
161	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSVSGTTLTELSMOWKQAFKQK LEMWAGPDDDEHIVALEKQALVTEEDSTIDVYMELSJTS EDTALYCSBCTPDYFWQOQTLVYVSAJTKGSEVPELAS SRS3SGGTALAGCLVNDYPEREVTYVNSGALTSQVHPEVALQ S9GLYS3SVVTV9S3LGTQY1CNVNHKPSNKKVDRVENS CCKHTCPCPCAEELGGSEVFLFEPERKUTIM3SREVEVTVV VIVSHEDPEVEMVYVGVGVHNAKTHREHEDQVASTYVAVSVLT VLIJQOMJNGEKYCKVSNKALAP1EET1SKAKQREHEDQVTL P3REHEDTNOVSLTCLVWGFYPSDIAVME3NOQENNNKTP PVLDSDSPFLYKLTVDKSRMCOANVPSCSYMHKALNNHYOK S1SL9PG (시열번호 164)	EVOLVOSGAEVNRKQASVWVCSV SGTTLTELSMOWKQAFKQKLEMM GGDEDDGDEHIVALEKQALVTE DSTIYVYMELSJTSIDTALYPC ATSPCYDPDYWGQOQTLVYVSS (시열번호 208)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVLQCKPAASVTLF P3SSEELQANNAIVCLISDPYRG (시열번호 277)	SYELTQPSVSVAFKGTARITQGG DN1GSKSVHVMYQKRGQAPVLVY DSDREPSG1PERPSGNSGNATL T1NRYEKGEADYVQVWOSNDL LI1PGQKLTVL (시열번호 277)

162	VIVSHEDPEVFNWVVGVEVHNKTRHEEQVASTYVAVSYLT VLHQMJNGKRYCKVSNALPAFIENTI SRKAKQREHQVYTL PSEBREDKNOVSLTCLWGFYPSDIAVME SNGQENNYNTTP PVLBDOSPEFYXKLTVDKSRMOQWVFSQVMEALHNHYTK SLSLSPG (시열번호 164)	QVQVJVSQAEVNRFGASVVCVSGTTLTELSQWVROAQRG LBMWQGDDEDEHTVAMRQKQVTLVETSTQVYMELSLTS EDTALYCKTSRGYDFDYWQQTLYVSA STVGSEPEFLAS SKTSGGTALQCLV KRYPEPEVTVNSGALITSGVHTPEVALQ SGLVYLSVWVYPS SGLQVYICNNHNP SNTVKIDREVEKS CQDHTCPCABEEL LGGSEVFLFPEPRKOT IMISREPEVTCV VIVSHEDPEVFNWVVGVEVHNKTRHEEQVASTYVAVSYLT VLHQMJNGKRYCKVSNALPAFIENTI SRKAKQREHQVYTL PSEBREDKNOVSLTCLWGFYPSDIAVME SNGQENNYNTTP PVLBDOSPEFYXKLTVDKSRMOQWVFSQVMEALHNHYTK SLSLSPG (시열번호 157)	SVYLNQPSVSVAFQKTAITTOG DNIGSKSVHWQOORQAPVLVY DQSDRPSGIPERSGNSGNATL TISRVEKGEADYQOOWDSNDL LIPOGQKUTVLQOQKNAF SVTLF PESSEELQANATVLCILSDPYG AATVAMKAASSPVKAGVETTPK QSNNTVAASSYLSLTPQWKSHS YSCQVTHDSQVETVAFTECS (시열번호 262)	SVYLNQPSVSVAFQKTAITTOG DNIGSKSVHWQOORQAPVLVY DQSDRPSGIPERSGNSGNATL TISRVEKGEADYQOOWDSNDL LIPOGQKUTVL (시열번호 317)
163	VIVSHEDPEVFNWVVGVEVHNKTRHEEQVASTYVAVSYLT VLHQMJNGKRYCKVSNALPAFIENTI SRKAKQREHQVYTL PSEBREDKNOVSLTCLWGFYPSDIAVME SNGQENNYNTTP PVLBDOSPEFYXKLTVDKSRMOQWVFSQVMEALHNHYTK SLSLSPG (시열번호 157)	QVQVJVSQAEVNRFGASVVCVSGTTLTELSQWVROAQRG LBMWQGDDEDEHTVAMRQKQVTLVETSTQVYMELSLTS EDTALYCKTSRGYDFDYWQQTLYVSA STVGSEPEFLAS SKTSGGTALQCLV KRYPEPEVTVNSGALITSGVHTPEVALQ SGLVYLSVWVYPS SGLQVYICNNHNP SNTVKIDREVEKS CQDHTCPCABEEL LGGSEVFLFPEPRKOT IMISREPEVTCV VIVSHEDPEVFNWVVGVEVHNKTRHEEQVASTYVAVSYLT VLHQMJNGKRYCKVSNALPAFIENTI SRKAKQREHQVYTL PSEBREDKNOVSLTCLWGFYPSDIAVME SNGQENNYNTTP PVLBDOSPEFYXKLTVDKSRMOQWVFSQVMEALHNHYTK SLSLSPG (시열번호 158)	SVYLNQPSVSVAFQKTAITTOG DNIGSKSVHWQOORQAPVLVY DQSDRPSGIPERSGNSGNATL TISRVEKGEADYQOOWDSNDL LIPOGQKUTVLQOQKNAF SVTLF PESSEELQANATVLCILSDPYG AATVAMKAASSPVKAGVETTPK QSNNTVAASSYLSLTPQWKSHS YSCQVTHDSQVETVAFTECS (시열번호 262)	SVYLNQPSVSVAFQKTAITTOG DNIGSKSVHWQOORQAPVLVY DQSDRPSGIPERSGNSGNATL TISRVEKGEADYQOOWDSNDL LIPOGQKUTVL (시열번호 317)
164	VIVSHEDPEVFNWVVGVEVHNKTRHEEQVASTYVAVSYLT VLHQMJNGKRYCKVSNALPAFIENTI SRKAKQREHQVYTL PSEBREDKNOVSLTCLWGFYPSDIAVME SNGQENNYNTTP PVLBDOSPEFYXKLTVDKSRMOQWVFSQVMEALHNHYTK SLSLSPG (시열번호 159)	QVQVJVSQAEVNRFGASVVCVSGTTLTELSQWVROAQRG LBMWQGDDEDEHTVAMRQKQVTLVETSTQVYMELSLTS EDTALYCKTSRGYDFDYWQQTLYVSA STVGSEPEFLAS SKTSGGTALQCLV KRYPEPEVTVNSGALITSGVHTPEVALQ SGLVYLSVWVYPS SGLQVYICNNHNP SNTVKIDREVEKS CQDHTCPCABEEL LGGSEVFLFPEPRKOT IMISREPEVTCV VIVSHEDPEVFNWVVGVEVHNKTRHEEQVASTYVAVSYLT VLHQMJNGKRYCKVSNALPAFIENTI SRKAKQREHQVYTL PSEBREDKNOVSLTCLWGFYPSDIAVME SNGQENNYNTTP PVLBDOSPEFYXKLTVDKSRMOQWVFSQVMEALHNHYTK SLSLSPG (시열번호 161)	SVYLNQPSVSVAFQKTAITTOG DNIGSKSVHWQOORQAPVLVY DQSDRPSGIPERSGNSGNATL TISRVEKGEADYQOOWDSNDL LIPOGQKUTVLQOQKNAF SVTLF PESSEELQANATVLCILSDPYG AATVAMKAASSPVKAGVETTPK QSNNTVAASSYLSLTPQWKSHS YSCQVTHDSQVETVAFTECS (시열번호 262)	SVYLNQPSVSVAFQKTAITTOG DNIGSKSVHWQOORQAPVLVY DQSDRPSGIPERSGNSGNATL TISRVEKGEADYQOOWDSNDL LIPOGQKUTVL (시열번호 317)
165	VIVSHEDPEVFNWVVGVEVHNKTRHEEQVASTYVAVSYLT VLHQMJNGKRYCKVSNALPAFIENTI SRKAKQREHQVYTL PSEBREDKNOVSLTCLWGFYPSDIAVME SNGQENNYNTTP PVLBDOSPEFYXKLTVDKSRMOQWVFSQVMEALHNHYTK SLSLSPG (시열번호 161)	QVQVJVSQAEVNRFGASVVCVSGTTLTELSQWVROAQRG LBMWQGDDEDEHTVAMRQKQVTLVETSTQVYMELSLTS EDTALYCKTSRGYDFDYWQQTLYVSA STVGSEPEFLAS SKTSGGTALQCLV KRYPEPEVTVNSGALITSGVHTPEVALQ SGLVYLSVWVYPS SGLQVYICNNHNP SNTVKIDREVEKS CQDHTCPCABEEL LGGSEVFLFPEPRKOT IMISREPEVTCV VIVSHEDPEVFNWVVGVEVHNKTRHEEQVASTYVAVSYLT VLHQMJNGKRYCKVSNALPAFIENTI SRKAKQREHQVYTL PSEBREDKNOVSLTCLWGFYPSDIAVME SNGQENNYNTTP PVLBDOSPEFYXKLTVDKSRMOQWVFSQVMEALHNHYTK SLSLSPG (시열번호 160)	SVYLNQPSVSVAFQKTAITTOG DNIGSKSVHWQOORQAPVLVY DQSDRPSGIPERSGNSGNATL TISRVEKGEADYQOOWDSNDL LIPOGQKUTVLQOQKNAF SVTLF PESSEELQANATVLCILSDPYG AATVAMKAASSPVKAGVETTPK QSNNTVAASSYLSLTPQWKSHS YSCQVTHDSQVETVAFTECS (시열번호 262)	SVYLNQPSVSVAFQKTAITTOG DNIGSKSVHWQOORQAPVLVY DQSDRPSGIPERSGNSGNATL TISRVEKGEADYQOOWDSNDL LIPOGQKUTVL (시열번호 317)

[illegible]

[illegible]

179	VDVSHEDPEVFNWVVDVSEVHNANTKREDOYASTYVAVSYLT VLJQOMJNGREYKCVSNKALPAEIENTISKAKOQREFOVYTL PPEBRETKNOVSLTCLWKGPPSDIATVEMEENGOFEENKHTP PYLDKDSPEFYSKLTUVKSHMOOQWVS3CSYMHIALINHYOK SLSISRG (시열번호 160)	EVOLVOSGAEVNRKASVWSQVSGTTLTELSKQWIOAERKQ LEMOGPDIDGENTVANKROGLTYLTETSTVYMELSLATS EDTALYKCTBRGYDPFDWQOQTLVYSA STGSGSVPTLAS SKTSGGTALAGCLVNOYPEREPTVSNISGALTSQVHPEVALQ SGLTVSISVATVPSISLZGTYICNVNHP SNTKVDNVEKRS CDHTTCPCAPABELLGGESVTLPEPERKHTLMTSRTEVYCV VDVSHEDPEVFNWVVDVSEVHNANTKREDOYASTYVAVSYLT VLJQOMJNGREYKCVSNKALPAEIENTISKAKOQREFOVYTL PPEBRETKNOVSLTCLWKGPPSDIATVEMEENGOFEENKHTP PYLDKDSPEFYSKLTUVKSHMOOQWVS3CSYMHIALINHYOK SLSISRG (시열번호 161)	SVLTGQFSPVSVARQZARITOGG SDIGELVIMVQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRPSNSGNATLT TISRVEAGDEALVYQWWS3SH LIRGGGKLTVL PSPSEELQANKATVCLISDPYRG AVTVAMKAS8PVMAGVETTPSK OSNNKYAASVLSITFEQWKS3HS YSCQVTHDSVETVATFECS (시열번호 224)	SVLTGQFSPVSVARQZARITOGG SDIGELVIMVQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRPSNSGNATLT TISRVEAGDEALVYQWWS3SH LIRGGGKLTVL (시열번호 279)
180	EVOLVOSGAEVNRKASVWSQVSGTTLTELSKQWIOAERKQ LEMOGPDIDGENTVANKROGLTYLTETSTVYMELSLATS EDTALYKCTBRGYDPFDWQOQTLVYSA STGSGSVPTLAS SKTSGGTALAGCLVNOYPEREPTVSNISGALTSQVHPEVALQ SGLTVSISVATVPSISLZGTYICNVNHP SNTKVDNVEKRS CDHTTCPCAPABELLGGESVTLPEPERKHTLMTSRTEVYCV VDVSHEDPEVFNWVVDVSEVHNANTKREDOYASTYVAVSYLT VLJQOMJNGREYKCVSNKALPAEIENTISKAKOQREFOVYTL PPEBRETKNOVSLTCLWKGPPSDIATVEMEENGOFEENKHTP PYLDKDSPEFYSKLTUVKSHMOOQWVS3CSYMHIALINHYOK SLSISRG (시열번호 162)	EVOLVOSGAEVNRKASVWSQVSGTTLTELSKQWIOAERKQ LEMOGPDIDGENTVANKROGLTYLTETSTVYMELSLATS EDTALYKCTBRGYDPFDWQOQTLVYSA STGSGSVPTLAS SKTSGGTALAGCLVNOYPEREPTVSNISGALTSQVHPEVALQ SGLTVSISVATVPSISLZGTYICNVNHP SNTKVDNVEKRS CDHTTCPCAPABELLGGESVTLPEPERKHTLMTSRTEVYCV VDVSHEDPEVFNWVVDVSEVHNANTKREDOYASTYVAVSYLT VLJQOMJNGREYKCVSNKALPAEIENTISKAKOQREFOVYTL PPEBRETKNOVSLTCLWKGPPSDIATVEMEENGOFEENKHTP PYLDKDSPEFYSKLTUVKSHMOOQWVS3CSYMHIALINHYOK SLSISRG (시열번호 163)	SVLTGQFSPVSVARQZARITOGG SDIGELVIMVQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRPSNSGNATLT TISRVEAGDEALVYQWWS3SH LIRGGGKLTVL PSPSEELQANKATVCLISDPYRG AVTVAMKAS8PVMAGVETTPSK OSNNKYAASVLSITFEQWKS3HS YSCQVTHDSVETVATFECS (시열번호 263)	SVLTGQFSPVSVARQZARITOGG SDIGELVIMVQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRPSNSGNATLT TISRVEAGDEALVYQWWS3SH LIRGGGKLTVL (시열번호 318)
181	EVOLVOSGAEVNRKASVWSQVSGTTLTELSKQWIOAERKQ LEMOGPDIDGENTVANKROGLTYLTETSTVYMELSLATS EDTALYKCTBRGYDPFDWQOQTLVYSA STGSGSVPTLAS SKTSGGTALAGCLVNOYPEREPTVSNISGALTSQVHPEVALQ SGLTVSISVATVPSISLZGTYICNVNHP SNTKVDNVEKRS CDHTTCPCAPABELLGGESVTLPEPERKHTLMTSRTEVYCV VDVSHEDPEVFNWVVDVSEVHNANTKREDOYASTYVAVSYLT VLJQOMJNGREYKCVSNKALPAEIENTISKAKOQREFOVYTL PPEBRETKNOVSLTCLWKGPPSDIATVEMEENGOFEENKHTP PYLDKDSPEFYSKLTUVKSHMOOQWVS3CSYMHIALINHYOK SLSISRG (시열번호 164)	EVOLVOSGAEVNRKASVWSQVSGTTLTELSKQWIOAERKQ LEMOGPDIDGENTVANKROGLTYLTETSTVYMELSLATS EDTALYKCTBRGYDPFDWQOQTLVYSA STGSGSVPTLAS SKTSGGTALAGCLVNOYPEREPTVSNISGALTSQVHPEVALQ SGLTVSISVATVPSISLZGTYICNVNHP SNTKVDNVEKRS CDHTTCPCAPABELLGGESVTLPEPERKHTLMTSRTEVYCV VDVSHEDPEVFNWVVDVSEVHNANTKREDOYASTYVAVSYLT VLJQOMJNGREYKCVSNKALPAEIENTISKAKOQREFOVYTL PPEBRETKNOVSLTCLWKGPPSDIATVEMEENGOFEENKHTP PYLDKDSPEFYSKLTUVKSHMOOQWVS3CSYMHIALINHYOK SLSISRG (시열번호 165)	SVLTGQFSPVSVARQZARITOGG SDIGELVIMVQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRPSNSGNATLT TISRVEAGDEALVYQWWS3SH LIRGGGKLTVL PSPSEELQANKATVCLISDPYRG AVTVAMKAS8PVMAGVETTPSK OSNNKYAASVLSITFEQWKS3HS YSCQVTHDSVETVATFECS (시열번호 263)	SVLTGQFSPVSVARQZARITOGG SDIGELVIMVQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRPSNSGNATLT TISRVEAGDEALVYQWWS3SH LIRGGGKLTVL (시열번호 318)
182	EVOLVOSGAEVNRKASVWSQVSGTTLTELSKQWIOAERKQ LEMOGPDIDGENTVANKROGLTYLTETSTVYMELSLATS EDTALYKCTBRGYDPFDWQOQTLVYSA STGSGSVPTLAS SKTSGGTALAGCLVNOYPEREPTVSNISGALTSQVHPEVALQ SGLTVSISVATVPSISLZGTYICNVNHP SNTKVDNVEKRS CDHTTCPCAPABELLGGESVTLPEPERKHTLMTSRTEVYCV VDVSHEDPEVFNWVVDVSEVHNANTKREDOYASTYVAVSYLT VLJQOMJNGREYKCVSNKALPAEIENTISKAKOQREFOVYTL PPEBRETKNOVSLTCLWKGPPSDIATVEMEENGOFEENKHTP PYLDKDSPEFYSKLTUVKSHMOOQWVS3CSYMHIALINHYOK SLSISRG (시열번호 166)	EVOLVOSGAEVNRKASVWSQVSGTTLTELSKQWIOAERKQ LEMOGPDIDGENTVANKROGLTYLTETSTVYMELSLATS EDTALYKCTBRGYDPFDWQOQTLVYSA STGSGSVPTLAS SKTSGGTALAGCLVNOYPEREPTVSNISGALTSQVHPEVALQ SGLTVSISVATVPSISLZGTYICNVNHP SNTKVDNVEKRS CDHTTCPCAPABELLGGESVTLPEPERKHTLMTSRTEVYCV VDVSHEDPEVFNWVVDVSEVHNANTKREDOYASTYVAVSYLT VLJQOMJNGREYKCVSNKALPAEIENTISKAKOQREFOVYTL PPEBRETKNOVSLTCLWKGPPSDIATVEMEENGOFEENKHTP PYLDKDSPEFYSKLTUVKSHMOOQWVS3CSYMHIALINHYOK SLSISRG (시열번호 167)	SVLTGQFSPVSVARQZARITOGG SDIGELVIMVQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRPSNSGNATLT TISRVEAGDEALVYQWWS3SH LIRGGGKLTVL PSPSEELQANKATVCLISDPYRG AVTVAMKAS8PVMAGVETTPSK OSNNKYAASVLSITFEQWKS3HS YSCQVTHDSVETVATFECS (시열번호 263)	SVLTGQFSPVSVARQZARITOGG SDIGELVIMVQKRGQAPVLYVY DSDIRPBGIFERRPSNSGNATLT TISRVEAGDEALVYQWWS3SH LIRGGGKLTVL (시열번호 318)

183	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCVSGSTTLELSMOWQOAHKRG LEMOGSDIDBDETVYAKRQGRILVTELSITVYMELSLTS EUTAYCSTSPQDPFYWQOQTLVYSASTGSGSYFELAS SKTSGOTAAAGLIVKDYPEREVTYVNSGALTSQVHFEVALQ SGLYSISVTVYSISLZTQTYICNVNHP SNTKVRKEVRS CDHTCPCFAPELLGGPSVTEPPERKNTLMSHREVTYCV VDVSHEDPEVFNWVVDXVEVHNANKREOVASTYVVSVLT VLHQCMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAGQREPOVTL PSSREKTNKVSLTCLVKGPSDIAVEWSNGQRENNKTFE PVLDSQSPFYKLTIVNSRMOQVNSCSYMEALINHYOK SLSLPG (시열번호 145)	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCV SGTTLTELISMOWHOKRGLNFM GGTDIDBDETVYAKRQGRILVTE DTSITVYMELSLTSSEDTALVPC ATSPGVDFYWGQOTLVYS (시열번호 190)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF PSSSHELQANKRATVCLISDPYFG AVTVAMKADSPVAGVETTFPSK OSNNRYAASSYSTIEFGKSHRS YSCQVTHDSIVETVATFECS (시열번호 263)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVL (시열번호 318)
184	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCVSGSTTLELSMOWQOAHKRG LEMOGSDIDBDETVYAKRQGRILVTELSITVYMELSLTS EUTAYCSTSPQDPFYWQOQTLVYSASTGSGSYFELAS SKTSGOTAAAGLIVKDYPEREVTYVNSGALTSQVHFEVALQ SGLYSISVTVYSISLZTQTYICNVNHP SNTKVRKEVRS CDHTCPCFAPELLGGPSVTEPPERKNTLMSHREVTYCV VDVSHEDPEVFNWVVDXVEVHNANKREOVASTYVVSVLT VLHQCMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAGQREPOVTL PSSREKTNKVSLTCLVKGPSDIAVEWSNGQRENNKTFE PVLDSQSPFYKLTIVNSRMOQVNSCSYMEALINHYOK SLSLPG (시열번호 146)	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCV SGTTLTELISMOWHOKRGLNFM GGTDIDBDETVYAKRQGRILVTE DTSITVYMELSLTSSEDTALVPC ATSPGVDFYWGQOTLVYS (시열번호 191)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF PSSSHELQANKRATVCLISDPYFG AVTVAMKADSPVAGVETTFPSK OSNNRYAASSYSTIEFGKSHRS YSCQVTHDSIVETVATFECS (시열번호 263)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVL (시열번호 318)
185	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCVSGSTTLELSMOWQOAHKRG LEMOGSDIDBDETVYAKRQGRILVTELSITVYMELSLTS EUTAYCSTSPQDPFYWQOQTLVYSASTGSGSYFELAS SKTSGOTAAAGLIVKDYPEREVTYVNSGALTSQVHFEVALQ SGLYSISVTVYSISLZTQTYICNVNHP SNTKVRKEVRS CDHTCPCFAPELLGGPSVTEPPERKNTLMSHREVTYCV VDVSHEDPEVFNWVVDXVEVHNANKREOVASTYVVSVLT VLHQCMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAGQREPOVTL PSSREKTNKVSLTCLVKGPSDIAVEWSNGQRENNKTFE PVLDSQSPFYKLTIVNSRMOQVNSCSYMEALINHYOK SLSLPG (시열번호 147)	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCV SGTTLTELISMOWHOKRGLNFM GGTDIDBDETVYAKRQGRILVTE DTSITVYMELSLTSSEDTALVPC ATSPGVDFYWGQOTLVYS (시열번호 192)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF PSSSHELQANKRATVCLISDPYFG AVTVAMKADSPVAGVETTFPSK OSNNRYAASSYSTIEFGKSHRS YSCQVTHDSIVETVATFECS (시열번호 263)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVL (시열번호 318)
186	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCVSGSTTLELSMOWQOAHKRG LEMOGSDIDBDETVYAKRQGRILVTELSITVYMELSLTS EUTAYCSTSPQDPFYWQOQTLVYSASTGSGSYFELAS SKTSGOTAAAGLIVKDYPEREVTYVNSGALTSQVHFEVALQ SGLYSISVTVYSISLZTQTYICNVNHP SNTKVRKEVRS CDHTCPCFAPELLGGPSVTEPPERKNTLMSHREVTYCV VDVSHEDPEVFNWVVDXVEVHNANKREOVASTYVVSVLT VLHQCMNGKRYKCVSNALPAEIKTISKAGQREPOVTL PSSREKTNKVSLTCLVKGPSDIAVEWSNGQRENNKTFE PVLDSQSPFYKLTIVNSRMOQVNSCSYMEALINHYOK SLSLPG (시열번호 148)	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCV SGTTLTELISMOWHOKRGLNFM GGTDIDBDETVYAKRQGRILVTE DTSITVYMELSLTSSEDTALVPC ATSPGVDFYWGQOTLVYS (시열번호 193)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF PSSSHELQANKRATVCLISDPYFG AVTVAMKADSPVAGVETTFPSK OSNNRYAASSYSTIEFGKSHRS YSCQVTHDSIVETVATFECS (시열번호 263)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVL (시열번호 318)
187	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCVSGSTTLELSMOWQOAHKRG LEMOGSDIDBDETVYAKRQGRILVTELSITVYMELSLTS EUTAYCSTSPQDPFYWQOQTLVYSASTGSGSYFELAS SKTSGOTAAAGLIVKDYPEREVTYVNSGALTSQVHFEVALQ SGLYSISVTVYSISLZTQTYICNVNHP SNTKVRKEVRS CDHTCPCFAPELLGGPSVTEPPERKNTLMSHREVTYCV	EVOLVINGAEVIRKRGASVYSCV SGTTLTELISMOWHOKRGLNFM GGTDIDBDETVYAKRQGRILVTE DTSITVYMELSLTSSEDTALVPC ATSPGVDFYWGQOTLVYS (시열번호 194)	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVLGGPKAAPSVTLF PSSSHELQANKRATVCLISDPYFG	SVLTQFPFSVABEQGARITTOG SDIGREIVIMYQORQAPVLYVY DQSDIRSGIPEPSSNSGNTATL TISRVEAGDEADYVQWWDSSDH LIPGGTKLTVL (시열번호 318)

[illegible]

[illegible]

[illegible]

206	VDVSHEDPEVFNWYVDSVEVHNATKREDOASTYVSVTL VLHQWJNKGKCVKVSNAKLPABIKTI1SKAKQPREVOYTL PESREFTKNOVSITCLVKGFP9DIAVEMESNGQFENNKTTP PVLDDSGPFLYKLTVMKSHMOQXVPSCSYMHIALINHTOK SISLSPG (시월번호 162)	EVOLVQSGAEVFNKRGASVYSCVSGOTTEL1SNQWYQAKRNG LEMWGGDDIXGENTYAKRQOGLTYLVEDT3TIVYMELSLTS EDTALYCTNSRGVDPRVWQOGLTYVSA3TSGVSYFELAS SKTSGGTALAGLIVDYPPEPVYVNSQALTSQVHFPVALQ SGLVY3SVTVVPS9SLSTQTY1CNVHNRP5NTKVHREVS CDHTTCPCAPABELLGGPSVETLPEPKKUTLMTSRETVEYCV VDVSHEDPEVFNWYVDSVEVHNATKREDOASTYVSVTL VLHQWJNKGKCVKVSNAKLPABIKTI1SKAKQPREVOYTL PESREFTKNOVSITCLVKGFP9DIAVEMESNGQFENNKTTP PVLDDSGPFLYKLTVMKSHMOQXVPSCSYMHIALINHTOK SISLSPG (시월번호 163)	EVOLVQSGAEVFNKRGASVYSCV SGOTTEL1SNQWYQAKRNG GDDTDIXGENTYAKRQOGLTYLVE DTSTVYVMELSLTSBEDTALYPC ATSGVYPTDVGQOGLTYVPS (시월번호 207)	SVLTQFPSPVSVARQZARITQGG SDJGDELVHMQKRGQAPVLYVY DDBDRP6G1PBRPSNSNGTATL T1SRQMGDEADYVQVWSSSDH L1FGGKLTLYLQCPHAPSVTLF PFSSEELQNNKATVCL1SDPYRG AVYVAMKADSSPVAGVETTESK QSNKRYAASVYSLTTPBQMKSHRS YSCQVTHGSSVETVAVTTECS (시월번호 224)	SVLTQFPSPVSVARQZARITQGG SDJGDELVHMQKRGQAPVLYVY DDBDRP6G1PBRPSNSNGTATL T1SRQMGDEADYVQVWSSSDH L1FGGKLTLYL (시월번호 279)
207	VDVSHEDPEVFNWYVDSVEVHNATKREDOASTYVSVTL VLHQWJNKGKCVKVSNAKLPABIKTI1SKAKQPREVOYTL PESREFTKNOVSITCLVKGFP9DIAVEMESNGQFENNKTTP PVLDDSGPFLYKLTVMKSHMOQXVPSCSYMHIALINHTOK SISLSPG (시월번호 163)	EVOLVQSGAEVFNKRGASVYSCVSGOTTEL1SNQWYQAKRNG LEMWGGDDIXGENTYAKRQOGLTYLVEDT3TIVYMELSLTS EDTALYCTNSRGVDPRVWQOGLTYVSA3TSGVSYFELAS SKTSGGTALAGLIVDYPPEPVYVNSQALTSQVHFPVALQ SGLVY3SVTVVPS9SLSTQTY1CNVHNRP5NTKVHREVS CDHTTCPCAPABELLGGPSVETLPEPKKUTLMTSRETVEYCV VDVSHEDPEVFNWYVDSVEVHNATKREDOASTYVSVTL VLHQWJNKGKCVKVSNAKLPABIKTI1SKAKQPREVOYTL PESREFTKNOVSITCLVKGFP9DIAVEMESNGQFENNKTTP PVLDDSGPFLYKLTVMKSHMOQXVPSCSYMHIALINHTOK SISLSPG (시월번호 164)	EVOLVQSGAEVFNKRGASVYSCV SGOTTEL1SNQWYQAKRNG GDDTDIXGENTYAKRQOGLTYLVE DTSTVYVMELSLTSBEDTALYPC ATSGVYPTDVGQOGLTYVPS (시월번호 208)	SVLTQFPSPVSVARQZARITQGG SDJGDELVHMQKRGQAPVLYVY DDBDRP6G1PBRPSNSNGTATL T1SRQMGDEADYVQVWSSSDH L1FGGKLTLYLQCPHAPSVTLF PFSSEELQNNKATVCL1SDPYRG AVYVAMKADSSPVAGVETTESK QSNKRYAASVYSLTTPBQMKSHRS YSCQVTHGSSVETVAVTTECS (시월번호 224)	SVLTQFPSPVSVARQZARITQGG SDJGDELVHMQKRGQAPVLYVY DDBDRP6G1PBRPSNSNGTATL T1SRQMGDEADYVQVWSSSDH L1FGGKLTLYL (시월번호 279)
208	VDVSHEDPEVFNWYVDSVEVHNATKREDOASTYVSVTL VLHQWJNKGKCVKVSNAKLPABIKTI1SKAKQPREVOYTL PESREFTKNOVSITCLVKGFP9DIAVEMESNGQFENNKTTP PVLDDSGPFLYKLTVMKSHMOQXVPSCSYMHIALINHTOK SISLSPG (시월번호 164)	EVOLVQSGAEVFNKRGASVYSCVSGOTTEL1SNQWYQAKRNG LEMWGGDDIXGENTYAKRQOGLTYLVEDT3TIVYMELSLTS EDTALYCTNSRGVDPRVWQOGLTYVSA3TSGVSYFELAS SKTSGGTALAGLIVDYPPEPVYVNSQALTSQVHFPVALQ SGLVY3SVTVVPS9SLSTQTY1CNVHNRP5NTKVHREVS CDHTTCPCAPABELLGGPSVETLPEPKKUTLMTSRETVEYCV VDVSHEDPEVFNWYVDSVEVHNATKREDOASTYVSVTL VLHQWJNKGKCVKVSNAKLPABIKTI1SKAKQPREVOYTL PESREFTKNOVSITCLVKGFP9DIAVEMESNGQFENNKTTP PVLDDSGPFLYKLTVMKSHMOQXVPSCSYMHIALINHTOK SISLSPG (시월번호 165)	EVOLVQSGAEVFNKRGASVYSCV SGOTTEL1SNQWYQAKRNG GDDTDIXGENTYAKRQOGLTYLVE DTSTVYVMELSLTSBEDTALYPC ATSGVYPTDVGQOGLTYVPS (시월번호 170)	SVLTQFPSPVSVARQZARITQGG SDJGDELVHMQKRGQAPVLYVY DDBDRP6G1PBRPSNSNGTATL T1SRQMGDEADYVQVWSSSDH L1FGGKLTLYLQCPHAPSVTLF PFSSEELQNNKATVCL1SDPYRG AVYVAMKADSSPVAGVETTESK QSNKRYAASVYSLTTPBQMKSHRS YSCQVTHGSSVETVAVTTECS (시월번호 263)	SVLTQFPSPVSVARQZARITQGG SDJGDELVHMQKRGQAPVLYVY DDBDRP6G1PBRPSNSNGTATL T1SRQMGDEADYVQVWSSSDH L1FGGKLTLYL (시월번호 318)
209	VDVSHEDPEVFNWYVDSVEVHNATKREDOASTYVSVTL VLHQWJNKGKCVKVSNAKLPABIKTI1SKAKQPREVOYTL PESREFTKNOVSITCLVKGFP9DIAVEMESNGQFENNKTTP PVLDDSGPFLYKLTVMKSHMOQXVPSCSYMHIALINHTOK SISLSPG (시월번호 168)	EVOLVQSGAEVFNKRGASVYSCVSGOTTEL1SNQWYQAKRNG LEMWGGDDIXGENTYAKRQOGLTYLVEDT3TIVYMELSLTS EDTALYCTNSRGVDPRVWQOGLTYVSA3TSGVSYFELAS SKTSGGTALAGLIVDYPPEPVYVNSQALTSQVHFPVALQ SGLVY3SVTVVPS9SLSTQTY1CNVHNRP5NTKVHREVS CDHTTCPCAPABELLGGPSVETLPEPKKUTLMTSRETVEYCV VDVSHEDPEVFNWYVDSVEVHNATKREDOASTYVSVTL VLHQWJNKGKCVKVSNAKLPABIKTI1SKAKQPREVOYTL PESREFTKNOVSITCLVKGFP9DIAVEMESNGQFENNKTTP PVLDDSGPFLYKLTVMKSHMOQXVPSCSYMHIALINHTOK SISLSPG (시월번호 169)	EVOLVQSGAEVFNKRGASVYSCV SGOTTEL1SNQWYQAKRNG GDDTDIXGENTYAKRQOGLTYLVE DTSTVYVMELSLTSBEDTALYPC ATSGVYPTDVGQOGLTYVPS (시월번호 202)	SVLTQFPSPVSVARQZARITQGG SDJGDELVHMQKRGQAPVLYVY DDBDRP6G1PBRPSNSNGTATL T1SRQMGDEADYVQVWSSSDH L1FGGKLTLYLQCPHAPSVTLF PFSSEELQNNKATVCL1SDPYRG AVYVAMKADSSPVAGVETTESK QSNKRYAASVYSLTTPBQMKSHRS YSCQVTHGSSVETVAVTTECS (시월번호 263)	SVLTQFPSPVSVARQZARITQGG SDJGDELVHMQKRGQAPVLYVY DDBDRP6G1PBRPSNSNGTATL T1SRQMGDEADYVQVWSSSDH L1FGGKLTLYL (시월번호 318)

[illegible]

215	VIVSHEDPEVFNWVIGVEVINAKTNEBEOVASTYEVSVLT VTHQOMLNGEYKCKVSNALPAEIEBTI3KAKQREEVYTL PSPREENTNOVSLTCLVNGEYPSIDIAVMEENQOEENNTTP PVLDKSPFYYSKLTVMKSMQONVPSOSVMEALHNHYOK SLSLRG (서열번호 163)	EVOLVSGAEVHFGASVVSQVSGTTLTSLXOMVROAKGKNG LMMQSGDDDEKRYVAKVEXQALVTETITSTDVVMELSITS EOTAFYCATSPQDFFVWQXQTLVVSASATKGSVPFLAS SKTSQGGTALGSLVKNYPRFETVYNNSGALTSVMTFVAVLQ SGSLVSSVWVVSSTLQVITICNNHPNNTVNDREVERES CDKHTCPCEAPELLAGEVFLPFRHMDTINISRETEVSVY VIVSHEDPEVFNWVIGVEVINAKTNEBEOVASTYEVSVLT VTHQOMLNGEYKCKVSNALPAEIEBTI3KAKQREEVYTL PSPREENTNOVSLTCLVNGEYPSIDIAVMEENQOEENNTTP PVLDKSPFYYSKLTVMKSMQONVPSOSVMEALHNHYOK SLSLRG (서열번호 164)	EVOLVSGAEVHFGASVVSQVSGTTLTSLXOMVROAKGKNG SGTTLTSLXOMVROAKGKLENN QSGDEDDGRTVWAENQOALTYE DFSTIVYVLEINLITSELTALYC ATSPGYPTDYWGQTLVVS (서열번호 208)	SVLTQPSVVAHQQTARITQGG SDIDBEIYHNVQKNGQAFVLYY DOSDHPGIPERESGNSQNTATL TISRVKGEADVYCOVWQSSSH LIPQGGKNTVLQOPNAFSTYLF PSPREELQNHATVLCILISDPFG AVTVAMKUSPYNAGVETTPFK QSNNTVASSYSTLTPROKKNHS YSCQVTHDSSTVENTVAFTECS (서열번호 263)	SVLTQPSVVAHQQTARITQGG SDIDBEIYHNVQKNGQAFVLYY DOSDHPGIPERESGNSQNTATL TISRVKGEADVYCOVWQSSSH LIPQGGKNTVL (서열번호 318)
-----	---	---	---	--	---

[0771]

[0772]

[0773]

[0774]

[0775]

실시예 2: 결합 친화도

실험 1 및 2에서 사용된 재조합 MBP-mutCALR 유형 1 융합 단백질의 아미노산 서열은 하기이다:

HHHHHHMKIEEGKLVIWINGDKGYNGLAEVGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGDGPDIIFWAHDRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNKDLLPNPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYDIKDVGVDNAGAKAGLTFLLVDLIKKNHNMADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPWAWSNIDTSKVNYGVTVLPTFGKQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNNDKPLGAVALKSYEEELAKDPRIATMENAKGGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTRSSSLEVLVQGPGLNDIFEAQKIEWHEENLYFQGEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIEKHKSDFGKFLVSSGKFYGDDEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNI DCGGGYVKLFPNSLDQTD MHGDSEYNIMFGPDI CGPGTKKVHVIFNYKGKNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLI VRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPDTSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEMDGEWEPPIVQNPEYKGEWKPRQIDNPDKGTWIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDNFGVLGLDLWQVKSGETIFDNFLITNDEAYAEFEFGNETWGVTKAAEKQMKDKQDEEQRTRRMMRTKMRRMRRTRRKMRRKMSPARPRTSCREACLQGWTEA(서열번호 335)

실험 1: 재조합 MBP-mutCALR 유형 1 융합 단백질은 Cepter(cepterbiopartners.com)에서 맞춤 제작되었다. 항체와 재조합 MBP-mutCALR 유형 1 융합 단백질의 상호작용에 대한 데이터는 Biacore 8K instrument(Cytiva, 매사추세츠주 말버러 소재)에서 25℃에서 수집되었으며, 달리 명시하지 않는 한 모든 시약은 Cytiva사에서 구입했다. 실험은 실행 완충액으로서 Tris-완충 식염수(pH 7.2), 0.005% 계면활성제 P20, 1mM CaCl₂를 사용하여 수행되었다. 포획 표면을 준비하기 위해, 아민 커플링 키트(제품 번호 BR100050)를 사용하여 표준 조건하에서 항인간 IgG(Fc) 항체(제품 번호 29234600)를 CM4 칩(제품 번호 BR100534)에 아민 결합시켰다. 항-mutCALR 항체를 30초 동안 30 μL/분의 유속으로만 플로우 셀 2에 주입하여 칩 표면에 포획하였다. 전형적인 캡처 수준은 10 내지 30RU의 범위였다. 재조합 MBP-mutCALR 유형 1 융합 단백질은 실행 완충액에서 공칭 농도 0, 3.1, 9.3,

27.8, 83.3 및 250nM로 제조되었고, 210초 동안 유속 50 μ L/분으로 플로우 셀 1과 2 둘 다에 주입되고 나서, 동일 유속에서 510-초 해리 단계가 수행되었다. 동력학적 파라미터는 Biacore Insight Evaluation 소프트웨어를 사용하여 다중 주기 주입 실험으로부터의 데이터에 적합하도록 1:1 결합 모델을 적용함으로써 얻었다. 250nM 농도에서의 MBP 단백질은 대조군으로서 주입되었는데, 이는 항-mutCALR 항체에 대한 결합 없음을 나타내었다.

표 6

실험 1에 대한 표시된 항체에 대해서 mutCALR에 대한 결합 친화도 및 동력학적 회합 및 해리 속도 상수.

클론 번호	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (M)
38	1.28E+06	2.68E-03	2.10E-09
1	1.38E+06	1.96E-02	1.42E-08
2	1.63E+06	1.23E-02	7.58E-09
4	1.63E+06	7.04E-03	4.33E-09
5	9.35E+05	4.05E-03	4.33E-09
31	ND	ND	ND
32	1.36E+06	7.68E-03	5.63E-09
6	5.97E+05	1.53E-03	2.57E-09
53	2.29E+05	2.35E-03	1.02E-08
33	7.75E+05	1.26E-02	1.62E-08
39	3.22E+05	1.80E-03	5.59E-09
52	6.99E+06	1.23E-02	1.76E-09
7	1.59E+06	6.09E-03	3.83E-09
8	1.75E+06	8.02E-03	4.58E-09
40	5.17E+06	5.38E-03	1.04E-09
9	3.02E+06	9.04E-03	2.99E-09
10	2.11E+06	2.92E-03	1.38E-09
11	5.14E+05	5.24E-03	1.02E-08
34	2.27E+06	5.81E-03	2.56E-09
12	5.89E+05	2.40E-03	4.08E-09
13	2.99E+06	3.01E-02	1.01E-08
35	2.13E+06	5.99E-03	2.82E-09
36	6.95E+05	2.05E-03	2.95E-09
37	2.15E+05	2.12E-03	9.88E-09
14	ND	ND	ND
41	1.66E+06	8.11E-03	4.88E-09
15	3.57E+07	2.15E-01	6.03E-09
16	2.84E+06	3.54E-02	1.25E-08
17	1.56E+06	3.47E-03	2.22E-09
18	2.37E+06	6.28E-03	2.66E-09
3	2.08E+06	7.16E-03	3.45E-09
19	1.46E+06	1.32E-02	9.04E-09
20	1.12E+06	4.98E-03	4.46E-09

[0776]

21	2.57E+06	6.64E-03	2.58E-09
22	2.29E+05	2.89E-03	1.26E-08
23	7.85E+05	3.43E-03	4.37E-09
42	6.49E+05	4.52E-03	6.97E-09
24	2.61E+05	1.99E-03	7.62E-09
25	5.85E+05	3.89E-03	6.64E-09
26	4.78E+05	4.71E-03	9.84E-09
27	3.80E+05	3.66E-03	9.63E-09
28	4.60E+05	8.97E-03	1.95E-08
29	6.88E+05	5.61E-03	8.16E-09
30	2.31E+05	2.95E-03	1.28E-08
43	1.87E+05	6.20E-04	3.32E-09
44	2.63E+05	1.01E-03	3.84E-09
45	2.14E+05	1.10E-03	5.13E-09
46	2.83E+05	1.56E-03	5.50E-09
47	2.13E+05	7.72E-04	3.62E-09
48	1.81E+05	2.97E-04	1.64E-09
49	1.85E+05	6.69E-04	3.61E-09
50	2.49E+05	1.04E-03	4.20E-09
51	2.35E+05	1.09E-03	4.64E-09

ND, 결정되지 않음.

[0777]

[0778]

실험 2: 재조합 MBP-mutCALR 유형 1 융합 단백질은 Cepter(cepterbiopartners.com)에서 맞춤 제작되었다. 항체와 재조합 mutCALR 단백질의 상호작용에 대한 데이터는 Biacore 8K instrument(Cytiva, 매사추세츠주 말버러 소재)에서 25℃에서 수집되었으며, 달리 명시하지 않는 한 모든 시약은 Cytiva사에서 구입했다. 실험은 실행 완충액으로서 Tris-완충 식염수(pH 7.2), 0.005% 계면활성제 P20, 1mM CaCl₂를 사용하여 수행되었다. 포획 표면을 준비하기 위해, 아민 커플링 키트(제품 번호 BR100050)를 사용하여 표준 조건하에서 항인간 IgG(Fc) 항체(제품 번호 29234600)를 CM4 칩(제품 번호 BR100534)에 아민 결합시켰다. 항-mutCALR 항체를 30초 동안 10 μL/분의 유속으로만 플로우 셀 2에 주입하여-유도칩 표면에 포획하였다. 전형적인 캡처 수준은 15 내지 25RU의 범위였다. 재조합 MBP-mutCALR 유형 1 융합 단백질은 농도 0, 0.75, 2.22, 6.67, 20 및 60nM로 제조되었고, 150초 동안 유속 69 μL/분으로 플로우 셀 1과 2 둘 다에 주입되고 나서, 동일 유속에서 230-초 해리 단계가 수행되었다. 동력학적 파라미터는 Biacore Insight Evaluation 소프트웨어를 사용하여 다중 주기 주입 실험으로부터의 데이터에 적합하도록 1:1 결합 모델을 적용함으로써 얻었다.

표 7

실험 2에 대한 표시된 모 및 변이체 항체에 대해서 mutCALR에 대한 결합 친화도 및 동력학적 회합 및 해리 속도 상수.

클론 번호	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (M)
32	1.84E+06	3.14E-03	1.71E-09
6	2.29E+06	1.23E-03	5.38E-10
53	6.36E+06	1.08E-01	1.70E-08
52	1.79E+06	2.30E-03	1.29E-09
40	3.44E+06	1.21E-03	3.52E-10
36	1.36E+06	1.66E-03	1.22E-09
15	2.44E+06	2.49E-03	1.02E-09
17	5.12E+06	1.27E-03	2.49E-10
51	6.36E+05	5.24E-04	8.23E-10
64	3.89E+06	2.48E-03	6.38E-10
70	9.87E+05	9.53E-04	9.66E-10
55	5.32E+06	9.11E-04	1.71E-10
75	6.12E+06	3.90E-03	6.37E-10
68	1.44E+06	1.66E-03	1.15E-09
74	1.29E+06	1.53E-03	1.19E-09
69	9.94E+06	5.27E-03	5.30E-10
79	4.53E+06	6.31E-03	1.39E-09
58	6.76E+06	2.32E-03	3.43E-10
84	8.92E+05	1.80E-03	2.01E-09
170	4.27E+06	1.79E-03	4.19E-10
63	2.83E+06	6.91E-04	2.44E-10
65	4.60E+06	2.31E-03	5.02E-10
124	1.23E+06	1.28E-03	1.04E-09
179	1.00E+07	6.81E-03	4.55E-10
138	7.86E+06	6.88E-03	8.75E-10
134	1.27E+06	1.42E-03	1.12E-09
180	1.00E+07	1.27E-01	1.98E-10
189	1.00E+07	1.53E-02	4.22E-10
174	7.80E+06	4.10E-03	5.26E-10
128	1.29E+06	2.07E-03	1.61E-09
184	4.28E+05	6.73E-04	1.57E-09
178	1.02E+06	1.23E-03	1.21E-09
173	5.35E+06	3.49E-03	6.53E-10
61	4.13E+06	3.69E-03	8.93E-10
183	1.23E+06	1.24E-03	1.00E-09
56	6.90E+05	2.12E-03	3.08E-09
66	3.54E+06	8.36E-03	2.36E-09
83	5.62E+06	9.92E-03	1.76E-09
133	8.51E+06	7.02E-03	8.26E-10
143	5.74E+06	7.53E-03	1.31E-09
142	1.19E+06	2.69E-03	2.27E-09
78	8.73E+05	2.40E-03	2.75E-09

[0779]

187	1.00E+07	1.63E-02	1.59E-09
72	1.02E+06	3.82E-03	3.74E-09
62	3.52E+06	6.21E-03	1.76E-09
137	7.51E+06	9.50E-03	1.27E-09
172	1.12E+06	2.50E-03	2.24E-09
127	6.92E+06	8.99E-03	1.30E-09
132	1.13E+06	2.44E-03	2.16E-09
182	5.62E+06	6.92E-03	1.23E-09
177	3.70E+06	5.49E-03	1.49E-09
186	8.48E+05	2.43E-03	2.86E-09
171	6.57E+06	1.09E-02	1.65E-09
181	1.00E+07	2.09E-02	1.58E-09
77	3.13E+06	1.75E-02	5.61E-09
76	3.16E+06	1.55E-02	4.90E-09
81	7.46E+05	4.94E-03	6.62E-09
82	7.62E+05	4.75E-03	6.23E-09
136	7.56E+05	5.07E-03	6.70E-09
135	9.91E+05	5.12E-03	5.17E-09
140	7.63E+05	5.41E-03	7.09E-09
141	4.18E+06	1.87E-02	4.47E-09
125	3.23E+06	1.54E-02	4.76E-09
130	1.08E+06	5.09E-03	4.71E-09
131	9.96E+05	4.81E-03	4.83E-09
176	9.94E+05	2.78E-03	2.80E-09
59	9.45E+05	1.36E-03	1.44E-09
188	7.32E+05	1.21E-03	1.65E-09
73	7.18E+06	5.46E-03	7.60E-10
71	4.63E+06	1.07E-02	2.31E-09
67	3.05E+06	1.02E-02	3.34E-09
80	3.89E+06	2.48E-03	6.38E-10
139	9.87E+05	9.53E-04	9.66E-10
185	5.32E+06	9.11E-04	1.71E-10
57	6.12E+06	3.90E-03	6.37E-10
60	1.44E+06	1.66E-03	1.15E-09
126	1.29E+06	1.53E-03	1.19E-09
129	9.94E+06	5.27E-03	5.30E-10
175	4.53E+06	6.31E-03	1.39E-09

ND, 결정되지 않음.

실험 3: 이 실험 3에서 사용된 재조합 MBP-mutCALR 유형 2 융합 단백질의 아미노산 서열은 하기이다:

HHHHHHMKIEEGKLVIIWINGDKGYNGLAIEVGGKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGDGPDIIFWAHDRFGGYAQSGLLAEITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNKDLLPNPPKTWEEIPALDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGKYDIKDVGVNAGAKAGLTFLVDLIKKNHMANADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPWASNIDTSKVNIGVTVLPTFGKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNKDKPLGAVALKSYYEELVKDPRIIATMENAKQGEIMPNI PQMSAFWYAVRTAVINAASGRQTVDEALKDAQTRSSSLEVL FQGPGLNDIFEAQKIEWHEENLYFQGEPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFLSSGKFYGDDEKDKLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPNSLDQTDHMGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPDTSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEMDGEWEPPVIQNPEYKGEWKPRQIDNPDYKGTWIIHPEIDNPEYSPDPSIYAYDNFVGLGLDLWQVKSGTIFDNFLITNDEYAAEEFGNETWGVTKAAEQMKDKQDEEQRLKEEEDKKRKEEEEAEEDNCTRRMMRTKMRMRMRTRRKMRKMSPARPTSCREACLQGWTEA(서열번호 331)

재조합 MBP-mutCALR 유형 2 융합 단백질은 Cepter(cepterbiopartners.com)에서 맞춤 제작되었다. 항체와 재조합 MBP-mutCALR 유형 2 융합 단백질의 상호작용에 대한 데이터는 실험 2에 기재된 바와 같이 수집되었다. 사용된 칩은 칩 표면에 항-huFc가 면역화된 Biacore Series S Sensor Chip CM4였다. 재조합 MBP-mutCALR 유형 2 융합 단백질은 공칭 농도 1.1, 3.3, 10, 30 및 90nM로 제조되었다. 전형적인 캡처 수준은 16 내지 37RU의 범위였다. 그 결과는 표 8에 나타나 있다.

표 8

표시된 항체에 대해서 mutCALR에 대한 결합 친화도 및 동력학적 회합 및 해리 속도 상수.

클론 번호	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	KD (M)
162	6.07E+05	6.82E-03	1.12E-08
74	8.54E+05	5.79E-03	6.78E-09
65	6.68E+05	4.24E-03	6.35E-09

[0785] 실시예 3: 세포 표면 MPL 및 mutCALR에 대한 항-mutCALR 항체의 결합

[0786] 세포 표면 CALR에 대한 CALR 항체의 결합을 평가하기 위하여, 인간 MPL 단독 또는 인간 MPL(Uniprot 번호: P40238-1) 및 인간 mutCALR 유형 1 및 유형 2 둘 다를 안정적으로 발현하는 모 BaF3(DSMZ) 세포 또는 BaF3 세포를 사용하였다. 검정 당일에, 세포를 세척하고 검정 완충액에 재현탁시켰다. 대략 200,000개 세포/웰을 96-웰 플레이트에 첨가하고, 지시된 농도의 항체로 얼음 위에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고, R-피코에리트린(R-PE)(Jackson Immuno Research Laboratories)에 2차 접합된 염소 항-인간으로 얼음 위에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고 유세포분석에 의해 분석하였다. 세포 결합의 기하평균 형광강도(GMFI)를 그래프로 작성하고, GraphPad Prism 소프트웨어(버전 7.04)를 사용하여 4파라미터 곡선 적합화 후 EC50, 힐슬로프(hill slope) 및 곡선하면적(AUC)을 결정하였다.

표 9

MPL-mutCALR 세포를 사용한 시험관내 결합 연구에 의해 결정된 EC50 값.

클론 번호	MPL-mutCALR EC50 (μg/mL)	MPL-mutCALR 힐슬로프	MPL-mutCALR AUC
38	1.44	0.45	36975
1	0.01	0.47	52843
2	0.01	0.38	60393
4	ND	ND	74025
5	0.09	0.31	57069
31	0.01	0.85	45746
32	0.01	0.57	52533
6	0.30	0.22	58250
53	0.02	0.68	64567
33	0.15	0.89	38688
39	ND	ND	51467
52	ND	ND	65829
7	0.19	0.24	66803
8	4.12	0.27	67416
40	0.07	0.50	52855
9	ND	ND	75254
10	ND	ND	72082
11	0.05	0.31	69724
34	0.02	0.53	71898
12	0.02	0.46	61044
13	0.04	0.52	57748
35	0.02	0.43	62105
36	0.01	0.67	73813
37	9.64	0.18	80925
14	ND	ND	ND
41	ND	0.17	60610
15	ND	ND	87585
16	0.04	0.35	63157
17	ND	ND	72716
18	ND	ND	91880
3	ND	ND	101685
19	ND	ND	91584
20	ND	ND	92745
21	0.70	0.22	70095
22	ND	ND	124443
23	ND	ND	65885
42	ND	ND	61297
24	29.30	0.41	67826

[0787]

25	77.33	0.36	65151
26	0.42	0.46	41515
27	ND	0.28	55234
28	4.15	0.37	60413
29	3.19	0.39	77885
30	ND	0.28	63793
43	ND	ND	27869
44	ND	ND	22711
45	ND	ND	29834
46	ND	ND	28469
47	ND	ND	26698
48	ND	ND	30304
49	0.89	1.72	36401
50	0.80	1.73	36656
51	1.15	1.31	37302

ND, 결정되지 않음.

[0788]

표 10

MPL-mutCALR 세포를 사용한 시험관내 결합 연구에 의해 결정된 변이체 클론에 대한 EC50 값

클론 번호	MPL-mutCALR EC50 (μg/mL)	MPL-mutCALR 합승모프	MPL-mutCALR AUC
64	0.0072	0.73	73166
70	0.0019	0.50	84756
55	0.0101	0.59	73079
75	ND	ND	84873
68	0.0033	0.49	68742
74	0.0022	0.60	81764
69	0.0021	0.49	71783
79	0.0033	0.28	71948
58	0.0086	0.70	69796
84	0.0029	0.34	82395
170	0.0232	0.56	76385
63	0.0055	0.89	69069
65	0.0059	0.48	81192
124	ND	ND	93695
179	0.0058	0.65	60232
138	0.0026	0.44	85777
134	ND	ND	96714
180	0.0109	0.24	74272
189	0.0100	0.60	57238
174	0.0040	0.64	63472
128	ND	ND	88882
184	0.0063	0.64	61557
178	0.0041	0.89	63621
173	0.0043	0.91	67293
61	0.0063	0.68	62366
183	0.0050	0.87	70657
56	0.0069	0.74	64360
66	0.0058	0.76	64963
83	0.0034	0.54	62800
133	0.0017	0.39	85219
143	0.0079	1.79	69938
142	0.0023	0.80	71120
78	0.0055	0.50	64267
187	0.0035	0.71	49545

[0789]

72	0.0033	0.88	58004
62	0.0054	1.00	58771
137	0.0017	0.56	69749
172	0.0124	1.33	53603
127	0.0014	0.73	73519
132	0.0004	0.45	73424
182	0.0052	0.62	52069
177	0.0034	0.70	52926
186	0.0039	0.73	52984
171	0.0217	0.83	50342
181	0.0035	0.75	55586
77	0.0067	0.74	54229
76	0.0082	0.95	55058
81	0.0082	0.78	52888
82	0.0048	0.67	50241
136	0.0020	0.66	64988
135	0.0032	0.85	56343
140	0.0043	0.86	54721
141	0.0063	0.69	60764
125	0.0021	0.76	62652
130	0.0017	0.77	58276
131	0.0011	0.47	58328
176	0.0031	0.53	48363
59	0.0077	0.54	75686
188	0.0044	0.82	67953
73	0.0020	0.50	67561
71	0.0097	0.92	55899
67	0.0081	0.72	63887

ND, 결정되지 않음.

실시예 4: pSTAT5의 항-mutCALR 항체 매개 저해

STAT5의 인산화를 저해하는 항-mutCALR 항체의 능력을 테스트하기 위하여, MPL 및 유형 1 mutCALR 변이체를 발현하는 Ba/F3 세포(DSMZ)를 뉴클레오펙션(Amaxa Cell Line Nucleofection Kit V, Lonza, 스위스 바젤 소재)에 의해 생성하고, RPMI 1640 + 10% FBS + 선택 항생제에서 배양하였다. pSTAT5 평가 전(24시간)에, 세포를 무선택 배지(selection-free media)에서 배양하고 이어서 RPMI 1640, 10% FBS에서 웰(96 웰 플레이트)당 200,000개 세포로 플레이트팅하고, 이 세포에 항체를 첨가하고, 2시간 동안 인큐베이션하고 나서, 세포 용해 및 발광 정량화를 위해 MSD(Phospho-STAT5a,b Whole Cell Lysate Kit, MSD, 뉴저지주 케닐워스 소재)에 의한 pSTAT-5 수준의 정량화를 행하였다. 항-mutCALR 항체는 용량 의존적 방식으로 STAT5의 인산화를 저해한다(도 1).

표 11

pSTAT5 의 항-mutCALR 항체 매개 저해에 대한 IC₅₀ 값.

클론 번호	IC ₅₀ (μg/mL)
54	12.7
38	3.55
1	0.47
2	0.12
4	0.04
5	0.03
31	26.8
32	0.47
6	0.03
53	0.402
33	80.4
39	3.97
52	0.346
7	0.049
8	0.043
40	0.742
9	0.056
10	0.055
11	0.052
34	0.072
12	0.061
13	0.091
35	0.444
36	0.092
37	0.039
14	0.06
41	0.364
15	0.041
16	0.028
17	0.031
18	0.036
3	0.021
19	0.062
20	0.018
21	0.032
22	0.035
23	0.03

[0793]

42	0.196
24	0.031
25	0.024
26	0.125
27	0.037
28	0.193
29	0.037
30	0.054
43	6.9
44	7
45	13
46	3.9
47	10
48	2.6
49	9.3
50	28
51	14

[0794]

[0795]

실시예 5: 세포 증식의 항-mutCALR 항체 매개 저해

[0796]

세포 증식을 저해하는 항-mutCALR 항체의 능력을 테스트하기 위하여, MPL 및 mutCALR 유형 1로 형질감염된 조작된 Ba/F3 세포를 RPMI 1640 + 2% FBS에 웰당 5,000개 세포로 플레이팅하고, 항체를 첨가하고, 72시간 동안 인큐베이션하고 나서, 발광 정량화를 위해 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega, 위스콘신주 매디슨 소재) 및 Top Count(Perkin Elmer, 매사추세츠주 보스턴 소재) 또는 Pherastar(BMG Labtech, 독일 오르텐베르크 소재)를 사용하여 세포 생존도를 평가하였다. 항-mutCALR 항체는 Ba/F3 조작된 세포 둘 다에서 용량 의존적 방식으로 mutCALR-유도 종양원성 세포 증식을 저해한다(도 2).

표 12

고속대량 1 차 스크리닝 후에 얻어진 세포 증식(Ba/F3 조작된 세포)의 항-mutCALR 항체 매개 저해에 대한 IC₅₀ 값

클론 번호	IC ₅₀ (μg/mL)
54	ND
38	1.9070
1	0.8345
2	0.0714
4	0.0022
5	0.0049
31	13.0100
32	0.2252
6	0.0032
53	0.3992
33	16.8800
39	0.1042
52	0.0337
7	0.0113
8	0.0067
40	0.0384
9	0.0046
10	0.0072
11	0.0104
34	0.0593
12	0.0043
13	0.0303
35	0.0880
36	0.0905
37	ND
14	ND
41	0.3420
15	0.0037
16	0.0315
17	0.0129
18	0.0090
3	0.0095
19	0.0152
20	0.0136
21	~ 0.009274

[0797]

22	0.0077
23	0.0065
42	ND
24	0.0045
25	0.0035
26	0.1094
27	0.0040
28	0.0068
29	~ 0.002898
30	0.0113
43	1.0420
44	2.8910
45	0.6996
46	0.2779
47	0.5726
48	0.1908
49	0.2133
50	1.2120
51	0.9771
55	0.0011
68	0.0009
74	0.0010
170	0.0019
65	0.0003
124	0.0040
134	0.0036
128	0.0098
184	0.0019
188	0.0046

ND, 결정되지 않음.

[0798]

[0799]

실시예 6: 항-mutCALR 항체는 유형 1 및 유형 2 CALR 돌연변이 둘 다에 의해 유도된 중앙원성 세포 증식을 저해한다

[0800]

유형 1 및 유형 2 CALR 돌연변이에 의해 촉발된 중앙원성 세포 증식을 저해하는 항-mutCALR 항체의 능력을 테스트하기 위하여, MPL + mutCALR 유형 1(52bp 결실; 서열번호 320) 또는 MPL + mutCALR 유형 2(5bp 삽입; 서열번호 321)를 발현하도록 Ba/F3 세포(DSMZ)를 조작하였다. 세포를 RPMI 1640 + 2% FBS에서 웰당 5,000개 세포로 플레이팅하고, 항체를 첨가하고, 72시간 동안 인큐베이션하고 나서, 발광 정량화를 위해 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega, 위스콘신주 매디슨 소재) 및 Top Count(Perkin Elmer, 매사추세츠주 보스턴 소재) 또는 Pherastar(BMG Labtech, 독일 오르텐베르크 소재)를 사용하여 세포 생존도를 평가하였다. 항-돌연변이 CALR 항체는 유형 1 및 유형 2 돌연변이 둘 다와 연관된 mutCALR-유도 중앙원성 세포 증식을 저해하는 역가를 나타낸다(도 3).

[0801]

실시예 7: MPL 이량체화의 항-mutCALR 항체 매개 저해

[0802]

항-mutCALR 항체의 잠재적인 작용 기전으로서 MPL 이량체화의 저해가 테스트되었다. 인간 JAK2(Horizon Discovery, Ltd.)에 대해 녹아웃된 HAP1 세포를 MPL-LgBiT 및 MPL-smBiT 융합 단백질(Promega Corp.)을 인코딩하는 벡터로 일시적으로 형질감염시켰다. 또한 형질감염에는 전장 인간 JAK2 및 전장 WT 또는 돌연변이 CALR 유형 1 단백질(pD2529 벡터에 클로닝된 전장 CD, ATUM Bio)을 인코딩하는 벡터가 포함되었다. Trans-IT 2020 시약(Mirus Bio LLC)을 사용하여 등가량의 각 플라스미드로 96 웰 플레이트에서 세포를 형질감염시켰다. 이어서, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이션하였다. 형질감염 6시간 후, 항체를 성장 배지(IMDM, 10% FBS)로 희석시키고 표시된 농도로 세포에 첨가하였다. 플레이트를 하룻밤 인큐베이션하고, 성장 배지를, 동일한 농도의 항체를 함유하는 페놀 레드가 없는 100 µl OPTI-MEM I로 대체하였다. 37°C, 5% CO₂에서 1시간 후, 25 µl NanoGlo Live Cell Reagent(Promega)을 각 웰에 첨가하였다. PHERAstar FSX(BMG Labtech)에서 발광을 판독하기 전에 플레이트를 30분 동안 인큐베이터로 되돌렸다. 데이터는 GraphPad PRISM 소프트웨어(버전 7.04)를 사용하여 분석되었

고, 아이소타입 대조군과 비교한 저해 퍼센트로서 표현되었다. 도 4A 내지 도 4G에 나타난 바와 같이, 항-mutCALR 항체(클론 55, 65, 68, 74, 134, 184 및 188)는 MPL 이량체화를 저해할 수 있다.

[0803] 본 실시예에서 사용된 MPL-LgBiT 및 MPL-smBiT 융합 단백질에 대한 아미노산 서열은 하기이다:

[0804] MPL-smBiT

[0805] MPSWALFMVTSCLLLAPQNLAQVSSQDVSLASDSEPLKCFSRFTFEDLTCFWDEEEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVR
LFFPLHLWVKNVFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSI IKAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPRDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSAS
ALDQSPCAQPTMPWQDGPQTSPSREASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGWSLPTVDLPGDAVALGLQCFTLDLKNVTCQWQQQ
DHASSQGGFFYHSRARCPRDRYPWENCEEEETNPGLQTPQFSRCHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLEL
EWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEHGDWVLEPPLGARGGTLELRPSRYRLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGL
LLLRWQFPAHYRRRLHALWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLTMPLSVCPMAE
SGSCCTTHIANHSYLPISYWQPVSGSSGGGGSGGGSSGVTGYRLFEEIL(서열번호 336)

[0806] MPL-LgBiT

[0807] MPSWALFMVTSCLLLAPQNLAQVSSQDVSLASDSEPLKCFSRFTFEDLTCFWDEEEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVR
LFFPLHLWVKNVFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSI IKAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPRDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSAS
ALDQSPCAQPTMPWQDGPQTSPSREASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGWSLPTVDLPGDAVALGLQCFTLDLKNVTCQWQQQ
DHASSQGGFFYHSRARCPRDRYPWENCEEEETNPGLQTPQFSRCHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLEL
EWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEHGDWVLEPPLGARGGTLELRPSRYRLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGL
LLLRWQFPAHYRRRLHALWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLTMPLSVCPMAE
SGSCCTTHIANHSYLPISYWQPVSGSSGGGGSGGGSSGVTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVI
PYEGLSADQMAQIEEVFKVVPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGK키트VTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMFLFRVTINS(서
열번호 337)

[0808] 실시예 8: MPL-mutCALR을 발현하는 종양 세포로 감염된 마우스에서의 항-mutCALR 항체의 효과

[0809] 생체내에서 항-mutCALR 항체의 기능적 능력을 테스트하기 위하여, 종양 성장의 마우스 모델에서 항체를 평가하
였다. MPL/mutCALR 유형 1을 발현하는 조작된 Ba/F3 종양 세포를 NSG 면역결핍 마우스(NOD-*scid* IL2R γ^{null} ,
The Jackson Laboratories, 메인주 바하버 소재)에 정맥내 접종하였다. 마우스를 항체 또는 아이소타입 대조 처
리군에 무작위화할 때 종양이 10일 동안 성장되도록 하였다. 상이한 용량의 항체를 복강내 투여하고 혈중 종양
세포의 존재 및 수를 평가함으로써 시간 경과에 따라 종양 성장을 추적하였다(Sysmex, 일본 고베 소재). 또한,
항체 역가를 평가하기 위해 비장 및 골수에서의 전체 혈액학 및 종양 침윤을 평가하였다. 대표적인 생체내 연구
는 도 5에 도시되어 있다.

[0810] 항-mutCALR 항체는 마우스 생존을 연장시키고(도 6), 비장비대증(도 7), 혈소판 감소증(도 8) 및 혈중 종양 세
포의 증식(도 9)을 예방하였다.

[0811] 실시예 9: 항-mutCALR 항체는 mutCALR 유형 1 또는 유형 2에 의해 촉발된 종양원성 세포 증식의 저해에서의 특
술리티닙의 치료 반응을 강화시킨다

[0812] JAK1/2 저해제 특술리티닙의 치료 반응을 강화하는 항-mutCALR 항체의 능력을 테스트하기 위하여, Ba/F3 세포는
위에서 기재된 바와 같이 MPL + mutCALR 유형 1(52 bp 결실) 또는 MPL + mutCALR 유형 2(5 bp 삽입)를 발현하
도록 조작되었다. 세포를 RPMI 1640 + 2% FBS 중 웰당 5,000개 세포로 플레이팅하고, 50nM의 특술리티닙 및/또
는 항-mutCALR 항체로 처리하였다. 세포를 72시간 동안 인큐베이션하고 나서, 발광 정량화를 위하여 CellTiter-
Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega, 위스콘신주 매디슨 소재) 및 Top Count(Perkin Elmer, 매사추
세츠주 보스턴 소재) 또는 Pherastar(BMG Labtech, 독일 오르텐베르크 소재)를 사용하여 세포 생존도를 평가하
였다. 50nM 농도로 사용된 특술리티닙은 종양원성 세포 증식 수준을 대략 20% 저해하였다(점선). 항-돌연변이
CALR 항체 클론 6은 CALR 유형 1(도 10; 상부) 또는 유형 2(도 10; 하부) 돌연변이를 보유하는 세포에서 세포증
식을 저해하는 특술리티닙의 능력을 강화시켰다. 다양한 클론에 대한 IC₅₀ 값은 표 13에 나타나 있다.

표 13

세포 증식(Ba/F3-TPOR/mutCALR 유형 1 조작된 세포)의 항-mutCALR 항체 또는 항체 + 특솔리티닙 매개 저해에 대한 IC₅₀ 값.

클론 번호	Log IC ₅₀ (μg/mL)	
	항체 단독	항체 + 특솔리티닙
6	-1.354	-4.270*
15	-1.558*	-6.186*
17	-1.585*	-4.962*
32	0.180*	-0.586*
36	-8.511	-3.880*
38	-0.035	0.542
40	-36.7	-1.595*
51	-1.585*	-4.962*
52	6.906	-0.709
53	-0.173	-0.424
74	-0.438	-1.458

*적합화된 곡선으로부터 외삽됨

[0813]

[0814] 실시예 10: 항-mutCALR 항체는 mutCALR에 대한 결합에 대해서 시험관내에서 MPL과 경쟁한다

[0815] 본 실시예에서 사용된 재조합 His tag_hMPL의 아미노산 서열은 하기이다:

[0816] SQDVSLASDSEPLKCFSRFTEDLTCFWDEEEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVKNVFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPETISDFLRYELRYGPRDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASALDQSPCAQTPMPWQDGPQKQTSREASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGWSLPTVDLPDGAVALGLQCFTLDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYHSRARCPCPRDRYPIWENCEEEETNPGLQTPQFSRCHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHVSYLGSFPWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLELEWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWKVLPEPLGARGGTLELRPRSRYRLQLRLRLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWHHHHHH(서열번호 338)

[0817] 본 실시예에서 사용된 재조합 Flag tag_GFP_tev_hmutCALR 유형 1의 아미노산 서열은 하기이다:

[0818] MDYKDDDDKGGVSKGEELFTGVVPIILVELDGDVNGHKFSVSGEGGDATYGKLTCLKICTTGKLPVPWPTLVTTLYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNKYTRAIEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSKLSKDPNEKRDMVLEFVTAAGITLGMDELKENLYFQGNKGSIEGREPAVYFKEQFLDGDGWTSRWIESKHKSDFGKFVLSGKFYGDEEKDKGLQTSQDARFYALSASFEPFSNKGQTLVVQFTVKHEQNIDCGGGYVKLFPSNLDQDTMDHGDSEYNIMFGPDICGPGTKKVHVIFNYKGNVLINKDIRCKDDEFTHLYTLIVRPDNTYEVKIDNSQVESGSLEDDWDFLPPKKIKDPDASKPEDWDERAKIDDPDTSKPEDWDKPEHIPDPDAKKPEDWDEEMDGEWEPVVIQNPEYKGEWKPRQIDNPYKGTWHPIDNPEYSPDPSIYAYDNFVGLDLWQVKSQGTIFDNFLITNDEAYAEFEFGQETGWGTAAEKQMKDKQDEEQRTTRMMRTKMRMRMRTRRKMRKMSPARPRTSCREACLQGWTEALEVLFQGPQSGAKDEL(서열번호 326)

[0819] 재조합 His tag_hMPL 및 재조합 Flag tag_GFP_tev_hmutCALR 유형 1 단백질(80nM MPL + 5nM mutCALR)을 검정 완충액(HEPES, pH 7.5 50nM; Prionex 0.05%; NaCl 100nM; Pluoronic F-127 0.01%; CaCl₂ 1mM; MgCl₂ 1mM; DTT)에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여 mutCALR/MPL 복합체의 형성을 허용하였다. 384-웰 플레이트에, 5 μl의 항-mutCALR 항체 6 및 32, 비기능성 CAL2 항체(Dianova) 또는 태그화되지 않은 mutCALR(경쟁자)를 5 μl의 mutCALR/MPL 단백질 혼합물로 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 HTRF 검출 용액(2nM 항-FLAG-유로핀 및 100nM 항-6xHis-SureLight® APC)을 첨가하고, 동력학적 HTRF 프로토콜을 사용하여 BMG PHERAstar FSX에서 플레이트를 판독하여 총 120분 동안 15분마다 판독값을 얻었다. 데이터는 결합 평형이 90분에 도달했으며 90분 시점 HTRF 비율 값이 분석에 사용되었음을 나타내었다. FLAG-GFP-tev-mutCALR + MPL-6xHis 용액을 함유하는 각 테스트 웰의 HTRF 비율은 대조 웰(MPL_His 태그는 포함되지 않음)을 사용하여 배경 차감되었다. 각 테스트 웰에 대한 배경 차감된 HTRF 비율을 동일한 플레이트 행의 완충액 대조 웰로 나누어 대조 퍼센트 값을 얻었다. 데이터는 태그화되지 않은 mutCALR이 MPL(양성 대조군)에 대한 결합에 대해서 FLAG tag_mutCALR과 경쟁하는 한편 아이소타입은 mutCALR/MPL 상호작용(음성 대조군)을 방해하지 않는 것을 나타낸다. 비기능성 CAL2 항체는 고

농도(> 100nM)에서 일부 신호 저해를 나타낸 반면, 항-mutCALR 항체 6 및 32는 MPL 및 mutCALR의 상호작용을 완전히 저해하였으며, 이는 항-mutCALR 항체가 mutCALR에 대한 결합에 대해서 MPL과 경쟁하는 것을 나타낸다(도 11).

[0820] 실시예 11: mutCALR 21량체 펩타이드에 결합된 항-mutCALR 항체로부터의 Fab 단편의 구조 결정

[0821] 실시예 11 및 12, 및 도 12, 13, 14, 15, 16 및 17의 경우, MOE(Molecular Operating Environment, 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2021)로부터의 CCG 넘버링 체계는 CDR 정의 및 항체 서열 넘버링에 사용되었다.

[0822] 항-mutCALR 항체(클론 55; 항체 55라고도 지칭됨)의 Fab 부분을 다음과 같이 발현시키고 정제시켰다:

[0823] 항체 55의 Fab 부분을 5일 동안 일시적 형질감염에 의해 Expi293F 세포(Thermo Fisher, cat. #A14635)에서 발현시켰다. Fab를 CaptureSelect CH1-XL 친화도 매트릭스(ThermoFisher)에 결합하고, PBS 완충액으로 세척하고, 50mM 아세트산나트륨(pH 4.0)으로 용리시킴으로써 청정된 상청액으로부터 정제시켰다. 용리 후, Fab를 PBS로 완충제 교환하고, Ultra-15 원심분리 필터 장치인 10 kDa MWC(Amicon)를 사용하여 농축시킨 다음 -80℃에서 보관하였다.

[0824] 서열:

[0825] Fab 중쇄:

[0826] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKGLEWMGGFDPDDGETMYAEKFQGRLLTVTETDSTDTVYMELRSLTSEDALYFCATSPGY DFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT(서열번호 327)

[0827] Fab 경쇄:

[0828] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINVSWYQQHPGKAPKLMIEYVSNRPSGVSNRFGSGNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSNDLLIF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS(서열번호 213)

[0829] 결정화는 다음과 같이 수행하였다:

[0830] Fab: 항체 55의 Fab 부분을 TBS 완충액에 10 mg/mL로 농축시켰다. 희소 행렬 결정화 스크린(Sparse matrix crystallization screen)은 NT8 결정화 로봇(Formulatrix, 매사추세츠주 베드퍼드 소재)을 사용하여 설정되었다. 200nl(Fab 단편) + 200nl(저장소)를 함유하는 점적(drop)을 설정에 사용하고 플레이트를 4℃, 13℃ 및 20℃에서 인큐베이션하였다. 항체 55의 Fab 부분의 결정은 4℃에서 5일 동안 인큐베이션 후 JCSG Top96 Screen(0.1M HEPES pH 7.5, 20% (w/v) PEG 8,000(Rigaku, 워싱턴주 베인브리지 아일랜드)의 조건 C10에서 나타났다.

[0831] Fab-mutCALR 펩타이드: 항체 55의 Fab 부분을 mutCALR 펩타이드(아세틸-DEEQRTRRMRTKMRMRMR-NH₂; 서열번호 339)과 1:1.5 몰 과잉량의 비율로 혼합하고, 이어서 35 mg/mL의 최종 농도로 농축시켰다. 희소 행렬 결정화 스크린은 NT8 결정화 로봇(Formulatrix, 매사추세츠주 베드퍼드 소재)을 사용하여 설정되었다. 200nl(Fab + mutCALR 펩타이드) + 200nl(저장소)를 함유하는 점적을 설정에 사용하고, 플레이트를 4℃, 13℃ 및 20℃에서 인큐베이션하였다. 초기 결정 적중(initial crystal hit)은 4℃에서 3일 인큐베이션 후 JCSG Top96 스크린(Rigaku, 워싱턴주 베인브리지 아일랜드)의 조건 C7로부터 성장되었다. 이 초기 적중 조건은 더욱 정제되어, mutCALR 펩타이드 결합 결정으로 이어졌다. Fab-mutCALR 펩타이드에 대한 최종 조건은 0.1M Bicine pH 7.94, 19% w/v PEG 6000이었다. 이들 결정은 대략 5일에 성장되었다.

[0832] 모든 결정을 X선 데이터 수집물에 대해서 액체 질소에서 급속 냉각시켰다.

[0833] 데이터 수집, 처리 및 개선(refinement)은 다음과 같이 수행되었다:

[0834] 회절 데이터는 Advanced Photon Source(IMCA-CAT 빔라인 17-ID)에서 싱크로트론 방사를 사용하여 100K에서 수집되었다. 회절 데이터 인덱싱, 통합(integration) 및 스케일링은 AutoPROC 패키지를 사용하여 수행되었다. 데이터 수집 통계, 위상 조정(phasing) 및 개선은 표 14에 부여되어 있다.

[0835] Fab-Apo 데이터의 경우, MoRda(Keegan and Winn. (2007) Acta Cryst. D63, 447-57; Keegan et al. (2018) Acta Cryst. D74, 167-82; 및 Winn et al. (2011) Acta. Cryst. D67, 235-42)를 사용하여 Fab 단편의 두 카피를 주형으로서 배치하였다(PDB ID: 5AZE). Fab-mutCALR 펩타이드 데이터의 경우, 페이지(Phaser)를 사용하여

Fab-Apo 모델의 단편을 배치하고 후속 라운드의 수동 모델 구축을 수행하여 2개의 Fab와 3개의 펩타이드를 함유하는 모델을 얻었다. 두 데이터세트 모두에 대해, 밀도 수정, 모델 구축 및 개선의 후속 주기는 구조가 합리적인 R-워크(work) 및 R-프리(free)로 수렴될 때까지 Refmac(Murshudov et al. (1997) Acta Cryst. D53, 240-255), Coot(Emsley et al. (2010) Acta Crystallographica Section D - Biological Crystallography, 66, 486-501) 및 Phenix(Liebschner et al. (2019) Acta Cryst. (2019). D75, 861-77)를 사용하여 수행되었다(표 14). MolProbity를 사용하여 양호한 입체화학, 기하학 및 충돌 점수에 대해서 최종 모델을 분석하였다(표 14).

[0836] 결과:

[0837] Fab-Apo의 구조는 2.9Å으로 결정되었고, 잔기 경쇄 2 내지 213 및 중쇄 2 내지 219(2개 Fab)로 이루어졌으며, 약한 전자 밀도로 인해 모델링되지 않는 잔기 사슬 L: Asp28-Tyr34; 사슬 H: Ser99-Gly101, Lys134-Gly139, 사슬 M: Gly24-Tyr34, 사슬 I: Ser133-Gly138을 제외하고 전체적으로 양호한 전자 밀도를 갖는다. 구조는 각각 23% 및 30%의 R-워크/R-프리로 개선되었고, 이 분해능에 대해서 허용 가능한 4개의 라마찬드란 이상값(Ramachandran outlier) 전체를 통해서 양호한 입체 화학을 갖는다(이 잔기 범위에 대한 48 백분위수, 표 14).

[0838] Fab-mutCALR 펩타이드의 구조는 3.2Å으로 결정되었다. 2개의 경쇄는 잔기 사슬 L: 2 내지 215, 사슬 M: 2 내지 216; 및 2개의 중쇄 H: 2 내지 219 및 I: 2 내지 185로 이루어진다. 비대칭 단위에는 2개의 Fab와 2개의 펩타이드가 있다. 이 모델은 약한 전자 밀도로 인해 모델링되지 않은 다음 잔기: 사슬 H, Ser132-Gly139; 사슬 M, Thr25-Gly31; 및 사슬 I, Ala130-Ala142를 제외하고 전체적으로 양호한 전자 밀도를 갖는다. 구조는 각각 23% 및 32%의 R-워크/R-프리로 개선되었고, 이 분해능에 대해서 허용 가능한 7개의 라마찬드란 이상값으로 전체를 통해서 양호한 입체 화학을 갖는다(이 잔기 범위에 대한 56 백분위수, 표 14).

표 14

데이터 수집 통계, 위상조정 및 개선.

	Fab 단편	Fab 단편:CaLR 펩타이드
분해능 범위	54.52 - 2.9 (3.004 - 2.9)	58.3 - 3.2 (3.314 - 3.2)
공간군	P 1 21 1	P 21 21 21
단위 셀	79.921 51.61 109.702 90 96.306 90	40.646 121.228 199.482 90 90 90
전반사	38451 (3220)	32029 (2718)
고유 반사	19565 (1638)	16045 (1359)
다중도	2.0 (2.0)	2.0 (2.0)
완전성 (%)	97.16 (82.11)	93.80 (82.11)
평균 I/시그마(I)	7.97 (2.29)	13.31 (6.61)
Wilson B-인자	36.39	39.75
R-병합	0.08796 (0.3616)	0.05226 (0.1321)
R-meas	0.1244 (0.5113)	0.0739 (0.1868)
R-pim	0.08796 (0.3616)	0.05226 (0.1321)
CC1/2	0.983 (0.677)	0.992 (0.929)
CC*	0.996 (0.899)	0.998 (0.981)
개선에 사용되는 반사	19559 (1638)	16040 (1359)
R-프리에 사용되는 반사	1652 (138)	786 (61)
R-워크	0.2301 (0.2879)	0.2288 (0.2838)
R-프리	0.3032 (0.3904)	0.3174 (0.3856)
CC(워크)	0.905 (0.757)	0.899 (0.803)
CC(프리)	0.776 (0.542)	0.771 (0.623)
비수소 원자의 수	5916	6101
거대분자	5916	6101
단백질 잔기	825	824
RMS(결합)	0.010	0.012
RMS(각도)	1.38	1.41
라마찬드란 선호도(%)	95.79	91.17
라마찬드란 허용도(%)	3.72	7.96
라마찬드란 이상치(%)	0.50	0.87
로타머 이상치(%)	0	0
충돌점수	9.83	14.96
평균 B-인자	29.20	30.27
거대분자	29.20	30.27

[0839]

[0840]

도 12A에 나타낸 바와 같이, 결정 구조의 비대칭 단위는 2개의 mutCALR 펩타이드(CaLR1 및 CaLR2로 지칭됨)에 결합된 하나의 Fab 분자를 포함한다. 구조는 2개의 경쇄(백색으로 표시됨), 2개의 중쇄(흑색으로 표시됨) 및 돌연변이 CALR C-말단 도메인(CaLR1, 회색 및 CaLR2, 백색)의 일부를 나타내는 2개의 동일한 펩타이드를 포함한다. Fab는 2개의 별개의 결합 형태로 2개의 mutCALR 펩타이드에 결합한다(도 12A). 명확성을 위해 Fab의 Fv 영역만 표시된다.

[0841]

도 12B는 CDR 루프(L1, L2, L3, H1, H2 및 H3)의 조성, 아미노산 조성 및 Fab의 길이를 나타낸다. CDR 예측은 MOE(Molecular Operating Environment)에서 CCG 방식을 사용하여 수행되었다. **볼드체/이탤릭체**로 강조된 아미노산은 도 13B 내지 도 13C에 상세히 설명된 바와 같이 CaLR1 펩타이드 결합에 상당한 기여를 한 것으로 표시된다. **볼드체/밑줄**로 강조된 아미노산은 도 14B 내지 도 14C에 상세히 설명된 바와 같이 CaLR2 펩타이드 결합에 상당한 기여를 한 것으로 표시된다. 별표로 표시된 아미노산은 CaLR1 및 CaLR2 결합 둘 다에 기여한다. 도 12C는 Fab1의 CDR 영역에서의 CaLR1(회색) 및 CaLR2(백색)의 배열(상부)과 Fab1의 CDR 영역에서의 CDR 루프(L1, L2, L3, H1, H2 및 H3)의 배열 및 CaLR1(회색) 및 CaLR2(백색)의 배향(하부)을 나타낸다.

[0842]

도 13A 내지 도 13B는 CaLR1에 대한 Fab의 결합에 관여하는 잔기를 나타낸다. 선택된 CaLR1-Fab1 상호작용 잔기의 확대된 이미지는 도 13B에 나타나 있다. 도 13C는 도 13B에 나타난 선택된 CaLR1-Fab1 상호작용 잔기에 대한 세부사항을 제공한다. 도 14A 내지 도 14B는 CaLR2에 대한 Fab의 결합에 관여하는 잔기를 나타낸다. 선택된 CaLR2-Fab1 상호작용 잔기의 확대된 이미지는 도 14B에 나타나 있다. 도 14C는 도 14B에 나타난 선택된 CaLR2-

Fab1 상호작용 잔기에 대한 세부사항을 제공한다. 도 13A 내지 도 13C 및 도 14A 내지 도 14C에서, 잔기는 MOE(Molecular Operating Environment)에 의해 결정된 거리 및 상호작용 유형에 기초하여 선택되었다. 중쇄 잔기는 흑색으로 표시되고, 경쇄 잔기는 백색으로 표시된다. 용스트롬 단위의 거리는 점선으로 표시된다. 상호작용 잔기는 막대(stick)로 표시되고, InterfaceResidues.py script 및 Pymol(protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/supracryst/suzuki/jpxtal/Katsutani/en/interface.php)을 사용하여 계산되었다.

- [0843] 도 15는 CalR1 형태 결합 잔기(상부) 및 CalR2 형태 결합 잔기(하부)를 갖는 돌연변이 CALR 펩타이드의 서열을 회색 음영으로 나타낸다.
- [0844] 실시예 12: 유형 1 돌연변이 CalR 31량체 펩타이드와 결합된 항-mutCALR 항체로부터의 Fab 단편의 구조 결정
- [0845] 아래에 나타낸 서열을 갖는 Fab 단편을 실시예 11에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 정제시켰다.
- [0846] 서열:
- [0847] Fab 중쇄
- [0848] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMQWVRQAPGKLEWMGGFDPPDAETMYAEKFQGRITVTEDTSTDVTVMELSSLRSEDTAVYFCATSPGYDFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKCDKHT(서열번호 330)
- [0849] Fab 경쇄
- [0850] SYVLTPPPSVSVAPGKTARITCTGTSSDVGGINVSWYQQKPGQAPVLLVVEVSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSNDLLIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS(서열번호 260)
- [0851] 31량체 mutCALR 펩타이드:
- [0852] H-DEEQRTTRMMRTKMRMRMRTRRKMRKMS-OH(서열번호 340)
- [0853] 결정화는 다음과 같이 수행되었다: 재조합 Fab 단편을 31량체 펩타이드와 1:3 몰 과잉량의 비율로 혼합하고, 이어서 21 mg/mL의 최종 농도로 농축시켰다. 회소 행렬 결정화 스크린은 NT8 결정화 로봇(Formulatrix, 매사추세츠주 베드퍼드 소재)을 사용하여 설정되었다. 200 nl(Fab 단편 + CalR 펩타이드) + 200nl(저장소)를 함유하는 점적을 설정에 사용하고, 플레이트를 4℃, 13℃ 및 20℃에서 인큐베이션하였다. 20℃에서 1일 인큐베이션 후 JCSG Top96 Screen(Rigaku, 워싱턴주 베인브리지 아일랜드)의 조건 E7로부터 결정이 성장되었다. 항체 X:31량체 펩타이드 복합체에 대한 최종 결정 조건은 TRIS 0.1M, pH8.5, 폴리에틸렌 글리콜 400 40% v/v 및 0.2M 황산리튬이었다.
- [0854] 모든 결정은 X선 데이터 수집을 위해 액체 질소에서 급속 냉각시켰다.
- [0855] 데이터 수집, 처리 및 개선은 다음과 같이 수행되었다: 회절 데이터는 National Synchrotron Light Source II (미국 뉴욕주 브룩헤븐 소재)의 생체분자 구조 센터(Center for BioMolecular Structure)에서 빔라인 17-ID-1에서의 싱크로트론 방사를 사용하여 Eiger 9M 검출기로 100K($\lambda = 0.9201\text{\AA}$)에서 수집하였다. 이미지당 0.1° 회전을 사용하여 1800개 이미지를 수집하였다. 회절 데이터 인텍싱, 통합 및 스케일링은 Fast_dp를 사용하여 수행되었다. 데이터 수집 통계, 위상조정 및 개선은 표 15에 부여되어 있다.
- [0856] Fab 단편-31량체 펩타이드 데이터의 경우, 페이지를 사용하여 Fab 단편 모델의 단편을 배치하고 후속 라운드의 수동 모델 구축을 수행하여 1개의 Fab와 1개의 펩타이드를 함유하는 모델을 얻었다. 밀도 수정, 모델 구축 및 개선의 후속 주기는 구조가 합리적인 R-워크 및 R-프리로 수렴될 때까지 Refmac, Coot 및 Phenix를 사용하여 수행되었다(표 15). MolProbity를 사용하여 양호한 입체화학, 기하학 및 충돌 점수에 대해서 최종 모델을 분석하였다(표 15).

표 15

데이터 수집 통계, 위상 및 개선.

	Fab 단편:CalR 펩타이드 (31량체)
분해능 범위	29.62 - 2.04 (2.113 - 2.04)
공간군	C 1 2 1
단위 셀	105.37 71.477 92.347 90 105.807 90
전반사	82513 (8206)
고유 반사	42070 (4190)
다중도	2.0 (2.0)
완전성 (%)	99.76 (99.90)
평균 I/시그마(I)	10.09 (1.61)
Wilson B-인자	38.61
R-병합	0.04238 (0.4129)
R-meas	0.05993 (0.584)
R-pim	0.04238 (0.4129)
CC1/2	0.997 (0.679)
CC*	0.999 (0.899)
개선에 사용되는 반사	42064 (4190)
R-프리에 사용되는 반사	1995 (198)
R-워크	0.2017 (0.2759)
R-프리	0.2262 (0.3079)
CC(워크)	0.957 (0.789)
CC(프리)	0.949 (0.760)
비수소 원자의 수	3690
거대분자	3440
리간드	38
용매	212
단백질 잔기	464
RMS(결합)	0.008
RMS(각도)	1.13
라마찬드란 선호도(%)	95.18
라마찬드란 허용도(%)	4.39
라마찬드란 이상치(%)	0.44
로타머 이상치(%)	0
충돌점수	5.02
평균 B-인자	47.84
거대분자	47.77

[0857]

[0858] 결과:

[0859]

Fab 단편-31량체 mutCalR 펩타이드의 구조는 공간군 C 1 2 1을 갖는 2.0Å으로 결정되었다. 각 비대칭 단위는 1개의 Fab 분자 및 1개의 31량체 펩타이드 분자를 함유한다. Fab 분자는 경쇄, 사슬 L: 2 내지 215 및 중쇄, 사슬 H:1 내지 221로 이루어진다. 이 모델은 약한 전자 밀도로 인해 모델링되지 않은 다음 잔기: 사슬 H, Gly42-Lys43을 제외하고, 전체적으로 잘 정의된 전자 밀도를 갖는다. 구조는 각각 20.1% 및 22.6%의 R-워크/R-프리로 개선되었고, 2개의 라마찬드란 이상값으로 전체적으로 양호한 입체화학을 갖는다.

[0860]

도 16A는 비대칭 단위의 단백질 구조의 도면을 나타낸다. 비대칭 단위는 Fab 단편으로부터의 1개의 경쇄, 1개의 중쇄와, 유형 1 돌연변이 CalR로부터의 31-아미노산 펩타이드로 이루어진다. 도 16B는 CDR 및 돌연변이 CALR 펩타이드의 영역에 대한 확대도를 나타낸다. Fab의 불변 영역은 명확성을 위하여 제외되어 있다. 도 16C는 Fab 단편의 CDR 조성을 나타낸다. 볼드체 폰트는 돌연변이 CALR에서 에피토프 인식에 기여하는 아미노산을 나타낸다. CCG 넘버링 체계는 MOE(Molecular Operating Environment, 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2021)에서의 CDR을 정의하는 데 사용되었다.

[0861]

도 17A는 중쇄 및 경쇄로부터 CDR 영역을 가로질러 위치된 상호작용 잔기의 예시를 나타낸다. 도 17B는 항체와

항원 CalR31(31량체 돌연변이 CALR 펩타이드)사이의 상호작용 분석을 위해 선택된 잔기를 나타낸다. 잔기는 MOE(Molecular Operating Environment, 2019.01; Chemical Computing Group ULC, 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2021)에 의해 결정된 거리 및 상호작용 유형에 기초하여 선택되었다. 잔기의 측쇄는 MOE에서의 CCG 체계로부터 채택된 넘버링으로 막대 모양으로 표시된다. **도 17C**는 CalR31과 항체의 CDR 사이의 상세한 상호작용 분석 결과를 나타낸다. 상호 작용하는 쌍 사이의 거리는 MOE에서 계산되었다. 용스트롬 단위의 거리는 점선으로 표시된다.

[0862] 실시예 13: 본태성 혈소판증가증의 마우스 모델에서의 항-mutCALR 항체의 효능

[0863] 생체내에서 항-mutCALR 항체의 치료 가능성을 테스트하기 위하여, 본태성 혈소판증가증(ET)의 마우스 모델에서 항체를 평가하였다. 이 마우스 모델에서는 MPN 환자에서 발견된 것과 동일한 C-말단 서열(DEL52)을 갖는 mutCALR 단백질을 발현하는 조건부 대립유전자가 마우스 CALR 서열에 녹인(knocked in)되었다. 조작된 마우스 (CALRdel/del)는 현저한 혈소판증가증, 비장비대증 및 비정상적인 거핵구증가증(megakaryocytosis)을 갖는 ET-유사 질환을 발생시킨다(Li et. al. Blood 2018; 131:649). 조작된 마우스에서 mutCALR의 발현은 폴리이노신:폴리시티딜산(poly I:C)(250 µg/용량; 격일로 총 3회 주사)을 복강내 주사하여 유도되었다. 처리는 poly I:C 유도 후 19주에 시작되었으며, 총 4주 동안 항-mutCALR 항체(클론 74)를 50mg/kg QW로 정맥 주사하는 것으로 이루어졌다. ET 표현형은 혈중 혈소판 수(Sysmex, 일본 고베 소재), 비장 크기 및 골수 조직학을 평가하여 확인되었다. 대표적인 연구는 **도 18A 내지 도 18C**에 나타나 있다.

[0864] 항-mutCALR 항체는 정상 혈소판수(**도 18A**), 비장 부피(**도 18B**) 및 골수 세포 환경(**도 18C**)을 회복시켰다.

[0865] 종합하면, 이들 결과는 ET 치료에 있어서 항-mutCALR 항체의 효능을 입증한다.

[0866] 실시예 14: 1차 환자 세포에서의 항-mutCALR 항체의 효능

[0867] CALR 돌연변이를 보유하는 MPN 환자로부터 분리된 CD34⁺ 세포를 사용하여 mutCALR-유래 종양원성 기능을 저해하는 항-mutCALR 항체의 능력을 특성구명하였다. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)는 Ficoll 구배 추출(Fisher Scientific)에 의해 MPN 환자로부터 미확인 혈액 샘플로부터 분리시키고, 자기 농축(Miltenyi Biotec)을 사용하여 CD34⁺ 세포를 농축시켰다. CD34⁺ 세포를 hSCF, hFLT3L, TPO, LDL2698, SR1 및 UM171을 함유하는 SFEM-II 배지(STEMCELL Technologies)에서 7일 동안 배양하였다.

[0868] 이어서, CD34⁺ 세포(50,000개 세포/웰)를 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, mutCALR 또는 아이소타입 대조군 항체로 2시간 동안 처리하였다. 처리 후, 플레이트를 원심분리하고, 상청액을 흡인한 후, PBS로 세척하였다. 원심분리 후, 1x HaltTM 프로테아제 및 포스포타제 저해제 각테일(Thermo Fisher Scientific)이 보충된 용해 완충액(Cell Signaling Technologies)을 사용하여 세포 펠릿을 용해시켰다. 용해물을 Phospho(Tyr694)/Total STAT5a,b 전체 세포 용해물 키트(Meso Scale Diagnostics)에 첨가하고, 이어서 Meso Sector S 600(Meso Scale Diagnostics)을 사용하여 phospho-STAT5 수준을 정량화하였다. 클론 74는 용량 의존적 방식으로 mutCALR을 보유하는 CD34⁺ 세포에서 pSTAT5를 선택적으로 저해한 반면, 10 µg/mL의 아이소타입 대조군(IgG)은 CD34⁺ 세포에 영향을 미치지 않았다. 게다가, pSTAT5는 V617F JAK2 돌연변이를 보유하는 CD34⁺ 세포에서 저해되지 않았다(**도 19A**).

[0869] 거핵구의 불균형한 증식 및 mutCALR 종양원성 기능을 저해하는 항체의 능력을 평가하기 위하여, hSCF, hGCSF, hIL3 및 hIL6이 보충된 SFEM-II가 있는 12-웰 플레이트에 CD34⁺ 세포(50,000개 세포/웰)를 첨가하고, mutCALR 항체 또는 아이소타입 대조군으로 6일 동안 처리하였다. 세포를 염색하고, 유세포분석(LSRFortessaTM X-20 분석기, BD Biosciences)에 의해 분석하였다. 사용된 항체는 다음과 같았다: APC 항-인간 CD38 항체(BioLegend), FITC 항-인간 계통 각테일(BioLegend), PE/Cyanine7 항-인간 CD34 항체(BioLegend), PE 항-인간 CD41 항체(BioLegend), APC 마우스 항-인간 CD42b 항체(BD Pharmingen). 거핵구는 CD41⁺ CD42b⁺ 세포로 식별되었다. 항-mutCALR 항체(클론 74 및 65)는 용량 의존적 방식으로 mutCALR⁺ CD34⁺ 세포가 성숙한 거핵구로 분화하는 것을 선택적으로 방지한 반면, 아이소타입 대조군(IgG)은 이 집단에 영향을 미치지 않았다. 대표적인 실험은 **도 19B**에 나타나 있다.

[0870] 또 다른 실험에서, 위에서 기재된 CD34⁺ 세포를 지정된 농도의 클론 74 또는 아이소타입 대조군과 함께 2.0mL 배양 배지를 함유하는 12-웰 플레이트에 50,000개 세포/웰로 첨가하였다. 처리 기간은 12시간이었다. 12시간

후, 세포를 수집하고, 세척하고, 1x Halt™ 프로테아제 및 포스파타제 저해제 콤비네이션(Thermo Fisher Scientific)이 보충된 용해 완충액(Cell Signaling Technologies)을 사용하여 용해시켰다. 단백질을 6 μg을 미리 주조된 4-12% 트리스글리신 겔(TrisGlycine gel)(Thermo Fisher Scientific)에서 분리시키고, iBlot 2 Dry Blotting System 및 iBlot™ 2 Transfer Stacks(Thermo Fisher Scientific)을 사용하여 나이트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 나이트로셀룰로스 막을 StartingBlock(Thermo Fisher Scientific)으로 1시간 동안 차단하고, 항체로 프로빙하여 pSTAT5(Cell Signaling), STAT5(Cell Signaling), pSTAT3(Cell Signaling), STAT3(Cell Signaling) 및 β-액틴(Cell Signaling)을 검출하였다. 검출은 겨자무 과산화효소(HRP)-접합된 2차 토끼 항체(Cell Signaling) 및 화학발광 HRP 기질(Thermo Scientific)을 사용하여 수행하였다. 클론 74는 용량 의존적 방식으로 mutCALR을 보유하는 CD34⁺ 세포에서 pSTAT3 및 pSTAT5를 선택적으로 저해한 반면, 10 μg/mL의 아이소타입 대조군(IgG)은 CD34⁺ 세포에 영향을 미치지 않았다(도 19C).

[0871] 또 다른 실험에서, 인간 제대혈로부터의 CD34⁺ 세포(WT 세포) 또는 mutCALR을 가진 MPN 환자(mutCALR 세포)에 의해 생산된 거핵구형성에 대한 공동 치료의 영향을 결정하기 위하여 클론 74와 록솔리티닙을 조합하였다. 배양 6일 후, 25nM 록솔리티닙 단독은 WT 또는 mutCALR-발현 CD34⁺ 세포에 의해 생산된 거핵구의 빈도에 영향을 미치지 않았다. 대조적으로, 25 μg/mL의 클론 74 단독은 mutCALR⁺ CD34⁺ 세포로부터의 거핵구의 생산을 선택적으로 감소시켰지만 WT CD34⁺ 세포로부터는 그러하지 않았다. 또한, 25nM 록솔리티닙과 25 μg/mL의 클론 74의 조합은 mutCALR⁺ CD34⁺ 세포에 의해 생산된 병원성 거핵구의 추가의 고갈을 초래하였다(도 19D).

[0872] 종합하면, 이들 결과는 MPN 환자 세포에서 mutCALR-유래 종양원성 기능을 저해하는 항-mutCALR 항체의 능력을 입증한다.

[0873] 실시예 15: 세포 주기에서의 항-mutCALR 항체의 효과

[0874] 조작된 BaF3 세포(10,000개 세포/웰)를 연속 희석된 항체와 함께 2.0mL 배양 배지를 함유하는 12-웰 플레이트에 첨가하였다. 처리 기간은 24시간 동안이었다. 22시간의 인큐베이션 후, Ba/F3 세포를 BrdU로 2시간 동안 펄스 표지화하였다. 24시간 후, Ba/F3 세포를 수집하고, PBS로 세척하고, BD Cytotfix/Cytoperm 완충액과 함께 얼음 위에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 BD Perm/Wash 완충액으로 세척하고, 세포 펠릿을 100 μl의 BD Cytoperm 및 Permeabilization 완충액에 재현탁시키고, 얼음 위에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 세척하고 100 μl의 BD Cytotfix/Cytoperm 완충액에 재현탁시키고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 세척하고, 100 μl의 300 μg/mL DNase 용액으로 처리하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 세척하고, 항-BrdU-APC 항체를 함유하는 50 μl의 BD Perm/Wash 완충액에 어두운 곳에서 실온에서 20분 동안 재현탁시켰다. 추가 세척 후, 2% FBS 및 7-AAD를 함유하는 PBS에 세포를 재현탁시키고, LSRFortessa™ X-20 분석기(BD Biosciences)에서 세포 주기 프로파일을 분석하였다. WT BaF3 세포 또는 Ba/F3-TPOR/mutCALR 유형 1을 사용하여 세포 주기에 대한 영향을 결정하기 위하여 클론 74를 스크리닝하였다. 클론 74는 용량 의존적 방식으로 mutCALR을 보유하는 BaF3 세포에서 세포자멸사를 선택적으로 유도한 반면, 아이소타입 대조군(IgG)은 이들 세포에 영향을 미치지 않았다. 대조적으로, 클론 74는 WT BaF3 세포의 세포 주기 프로파일에 영향을 미치지 않았다(도 20).

[0875] 실시예 16: 항-mutCALR 항체의 활성

[0876] 클론 4와 비교하여 다양한 항-mutCALR 항체의 세포 결합은 인간 MPL 및 인간 mutCALR 유형 1을 안정적으로 발현하는 조작된 BF3 세포를 사용하여 평가되었다. 이 실험에 사용된 항체는 상업적으로 구입했거나(AB1: CAL2 항체, Dianova), 문헌에서 발견되는 서열로부터 합성하였다(AB2: 인간 불변 영역에 융합된 W02020175689로부터의 항체 B3의 VH 및 VL 영역을 포함하는 항-mutCALR 항체; AB3: 인간 불변 영역에 융합된 W02019178362로부터의 BJ095 VH 영역 및 BJ097 VL 영역을 포함하는 항-mutCALR 항체; 및 AB4: 인간 불변 영역에 융합된 W02016087514로부터의 항체 8B2-H6의 VH 및 VL 영역을 포함하는 항-mutCALR 항체).

[0877] 서열:

[0878] AB2 중쇄:

[0879] QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTRNF IHWIKQKPGNGLEWIGWIFPGDGDTEYNQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGNYN
YEYFDYWGQGMVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV

NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 341)

[0880] AB2 경쇄:

[0881] DIQMTQSPASLSASLGETVSI ECLASEDIYSYLAWYQQKPKSPQLLIFAANRLQDGVPSRFSGSGSGTQFSLKISGMQPEDEGDYFCLQGSKFPYTFGPQT KLELNRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 342)

[0882] AB3 중쇄:

[0883] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTFTGYIHWVRQAPGQGLEWIGYISAYNGASSYNQKFKGRATFTVDTSI STAYMELSRLSDDTAVYYCASSMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 343)

[0884] *AB3 경쇄:

[0885] DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLQQRPGQSPKRLIYLVSKLDSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYHCWQGTHTFPYTFGGGTGLIEKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 344)

[0886] *가변 영역의 단부에서 VL 서열을 합성할 때 EI→IE 전위가 있었는데; 그 외에는, VL 서열은 BJ097 VL 영역과 동일하다.

[0887] AB4 중쇄:

[0888] EVQLKQSGPELVKTGASVKISCKASGYSTFTGYIHWVKQSHGKSLEWIGYISYNGASSYNQKFKGKATFTVDTSSSTAYMQFNLSLTSGLSDAVYYCASSMDYWGQGSVTVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG(서열번호 345)

[0889] AB4 경쇄:

[0890] DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLDSGVDPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYHCWQGTHTFPYTFGGGTGLIEKRTVAAPSVFIFPPSDQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 346)

[0891] 대략 200,000개 세포/웰을 96-웰 플레이트에 첨가하고, 지시된 농도의 항체로 얼음 위에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고, R-피코에리트린(R-PE)(Jackson Immuno Research Laboratories)에 2차 접합된 염소 항-인간으로 얼음 위에서 30분 동안 염색하였다. 이어서 세포를 세척하고 유세포분석에 의해 분석하였다. GraphPad Prism 소프트웨어(버전 7.04)를 사용하여 세포 결합의 기하평균 형광강도(GMFI)를 그래프로 작성하였다. **도 21A**에 나타난 바와 같이, 항-돌연변이 CALR 항체는 돌연변이 CALR을 발현하는 세포에 결합하는 차별적 수준을 나타낸다.

[0892] 세포 증식을 저해하는 본 명세서에 나타난 5개의 항체의 능력이 테스트되었다. 세포 증식의 저해는 MPL/mutCALR 유형 1을 발현하는 조작된 BaF3 세포를 사용하여 평가되었다. 세포를 RPMI 1640 + 2% FBS에서 웰당 5,000개 세포로 플레이팅하고, 항체를 첨가하고, 72시간 동안 인큐베이션하고 나서, 발광 정량화를 위해 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega, 위스콘신주 매디슨 소재) 및 Top Count(Perkin Elmer, 매사추세츠주 보스턴 소재) 또는 Pherastar(BMG Labtech, 독일 오르텐베르크 소재)를 사용하여 세포 생존도를 평가하였다. **도 21B**에 나타난 바와 같이, 돌연변이 CALR에 결합하는 것으로 나타난 항체 중에서, 단지 클론 4가 실질적으로 세포 증식을 저해할 수 있다. **도 21A** 및 **도 21B**에 나타난 데이터는 여러 실험으로부터 컴파일링되었다.

[0893] 본 개시내용의 다른 항체가 AB1, AB2, AB3 및 AB4에 비해서 세포 증식을 저해하는 능력은 위에서 기재된 바와 동일한 방식으로 테스트되었다. 아래 표에 열거된 식별된 항-mutCALR 항체 클론은 용량 의존적 방식으로 mutCALR-유도 종양원성 세포 증식을 저해한 반면, AB1, AB2, AB3 및 AB4는 기능적 활성을 보이지 않았다. IC₅₀

값은 표 16에 나타낸다.

표 16

세포 증식의 항-mutCALR 항체 매개 저해에 대한 IC₅₀ 값

클론 번호	IC ₅₀ (μg/mL)
53	9.5
39	21
35	2.18
36	0.98
41	3.98
4	0.10
51	10
37	0.201
AB1	>60
AB2	>60
AB3	>60
AB4	>60

[0894]

[0895]

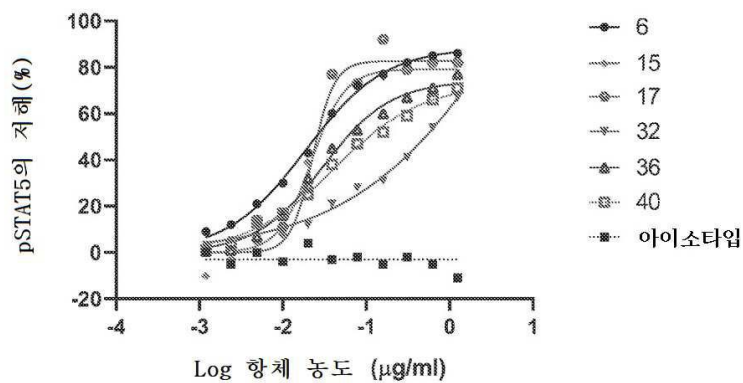
기타 실시형태

[0896]

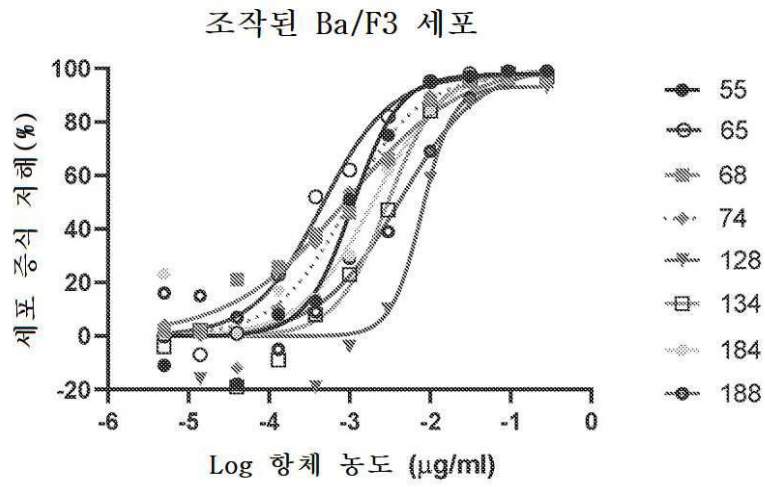
본 발명은 그의 상세한 설명과 함께 기술되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이지 제한하려는 것이 아니라는 것이 이해되어야 한다. 다른 양상, 이점 및 변형은 다음 청구범위의 범위 내이다.

도면

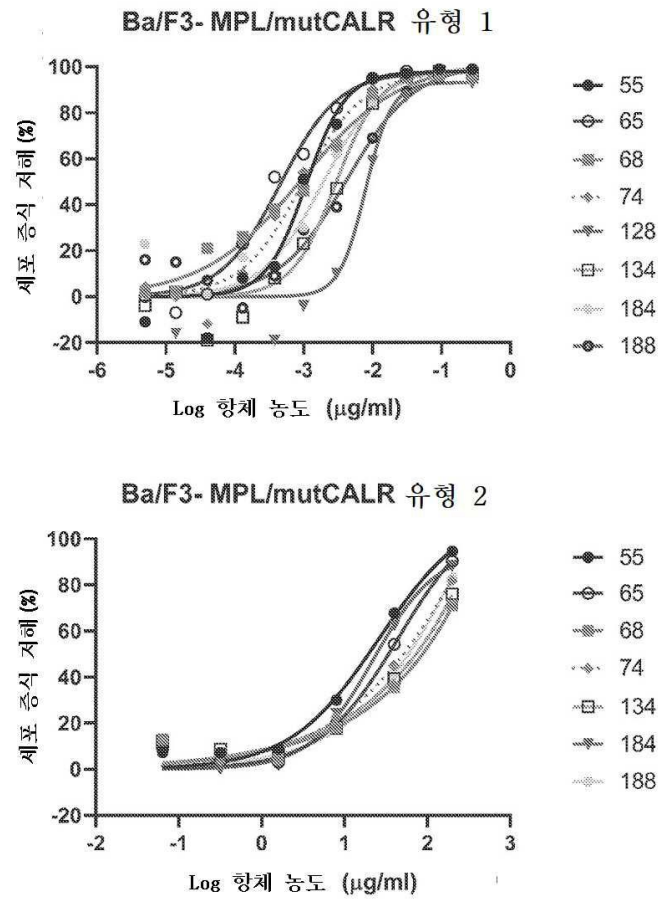
도면1



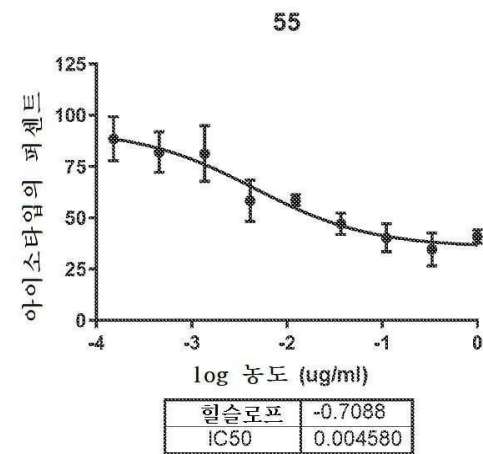
도면2



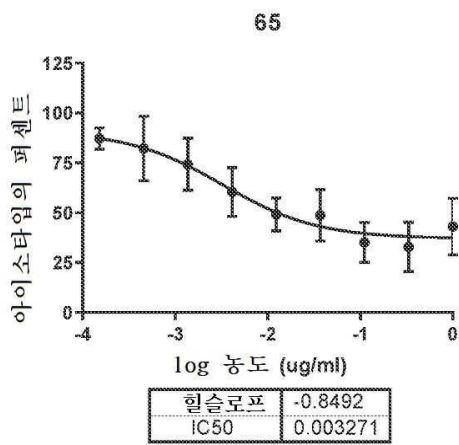
도면3



도면4ab

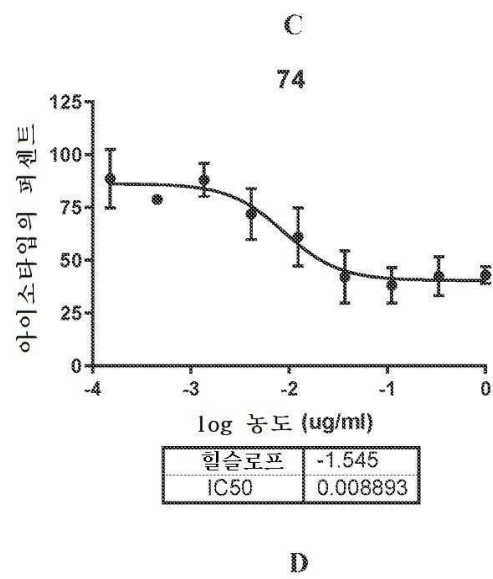
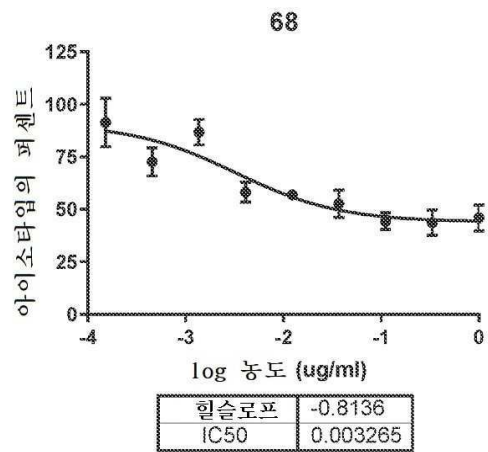


A

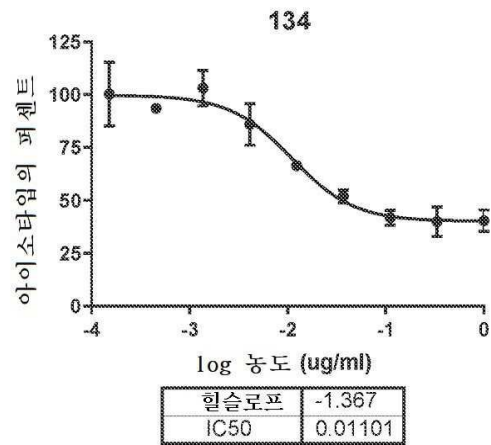


B

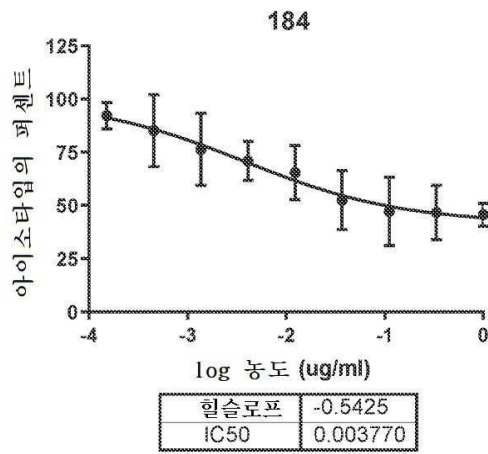
도면4cd



도면4ef

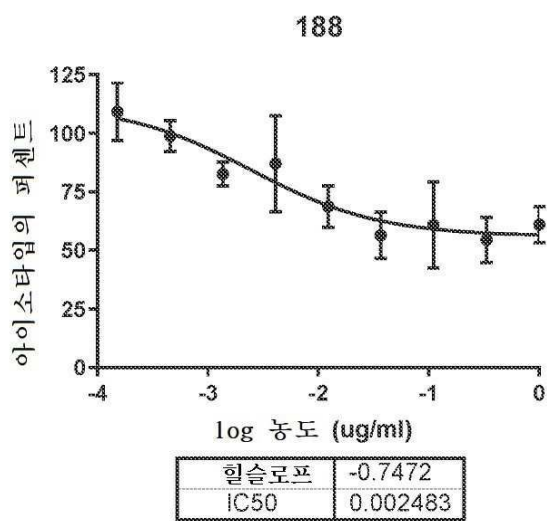


E



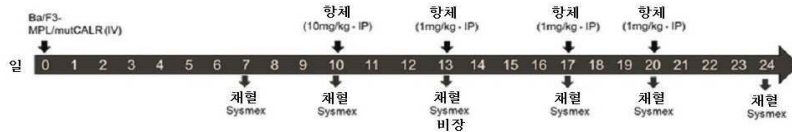
F

도면4g

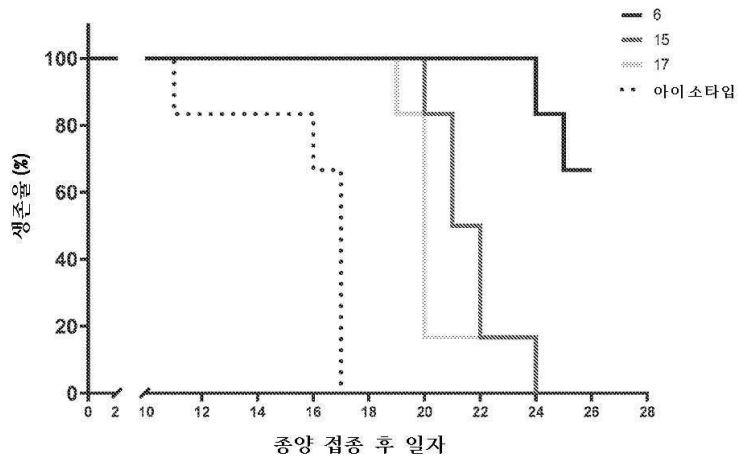


G

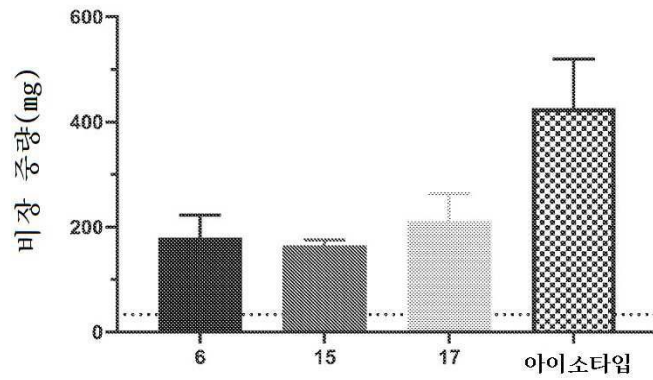
도면5



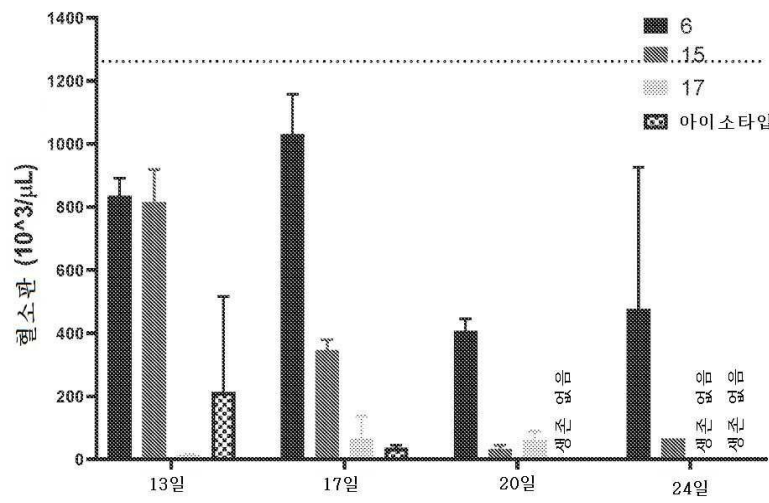
도면6



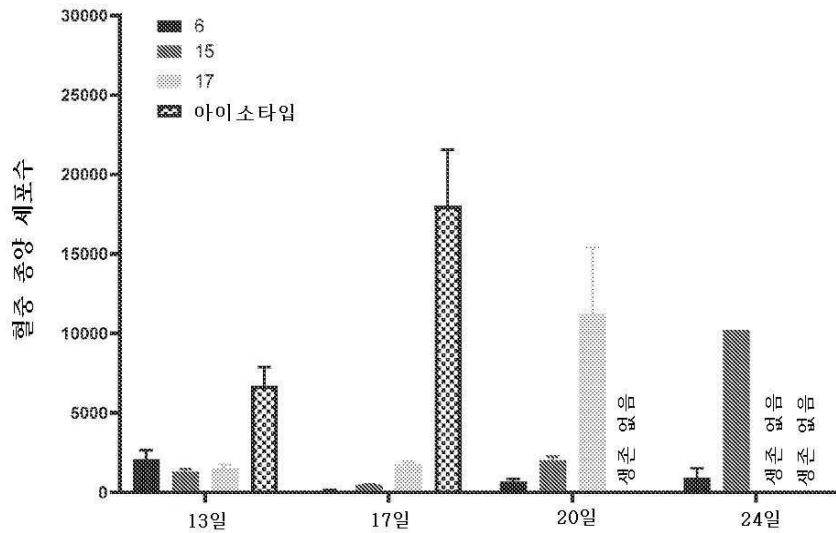
도면7



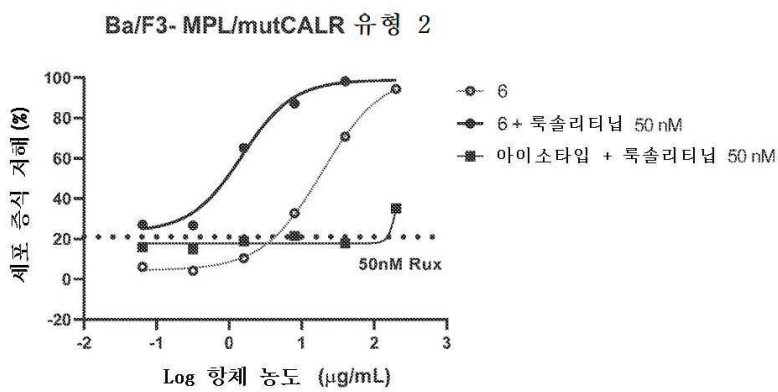
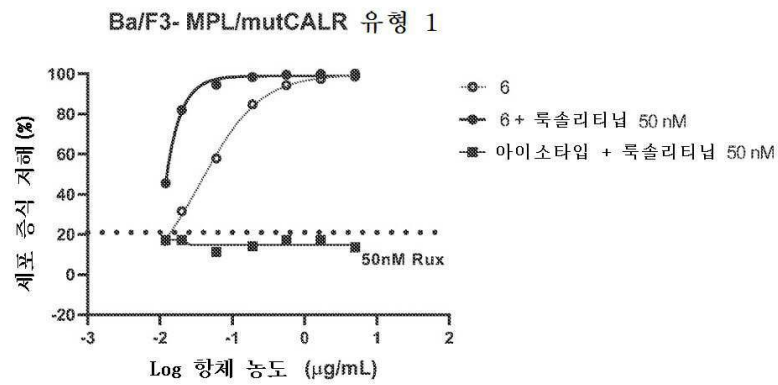
도면8



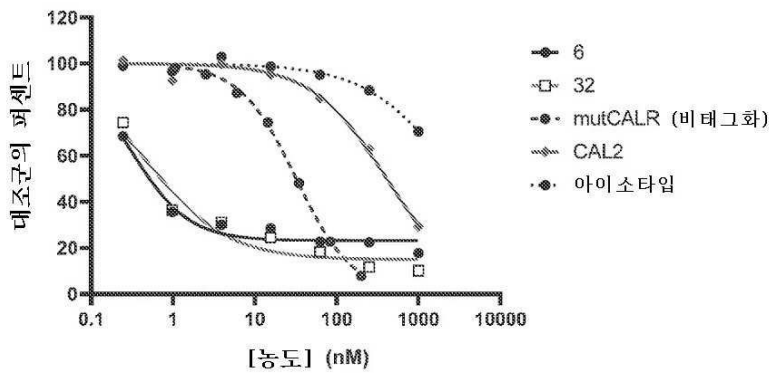
도면9



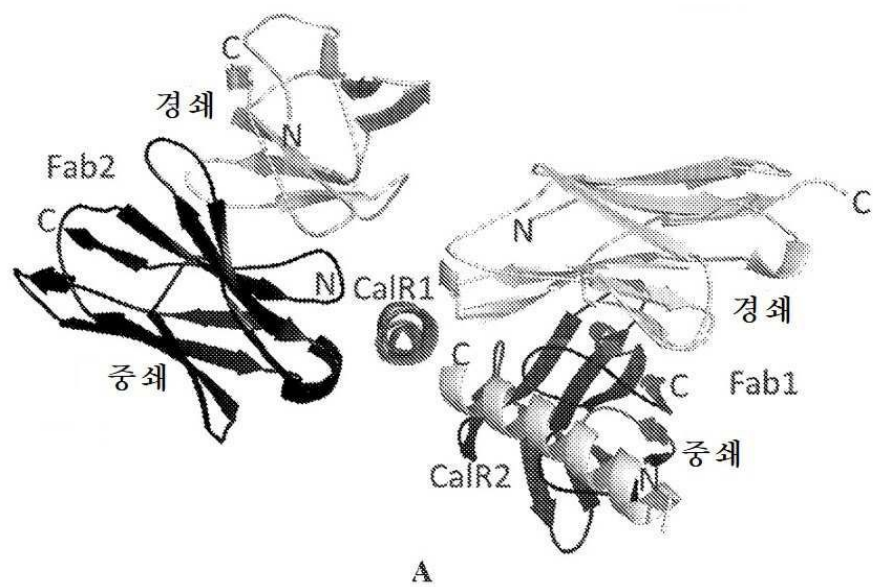
도면10



도면11



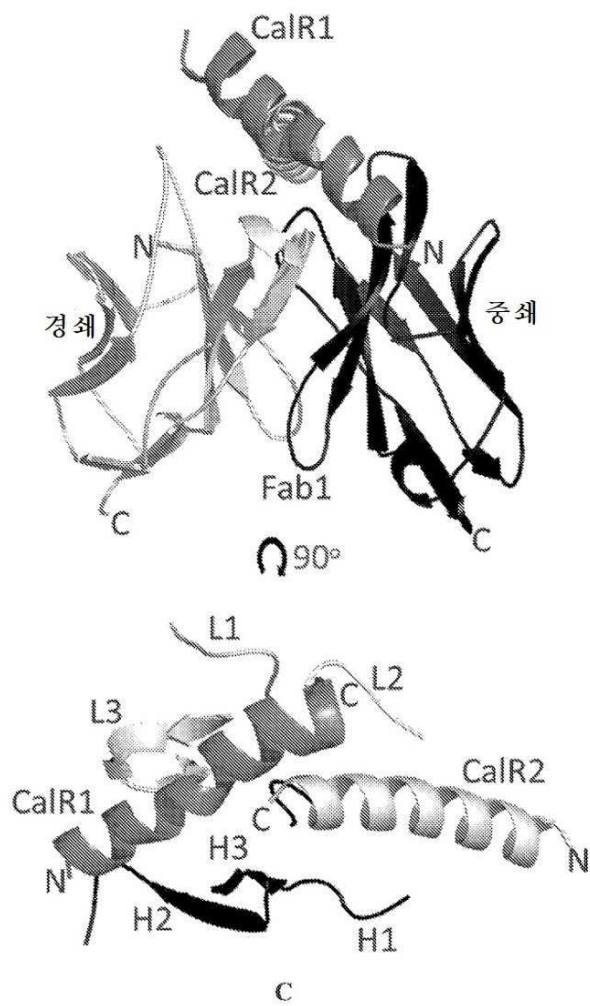
도면12a



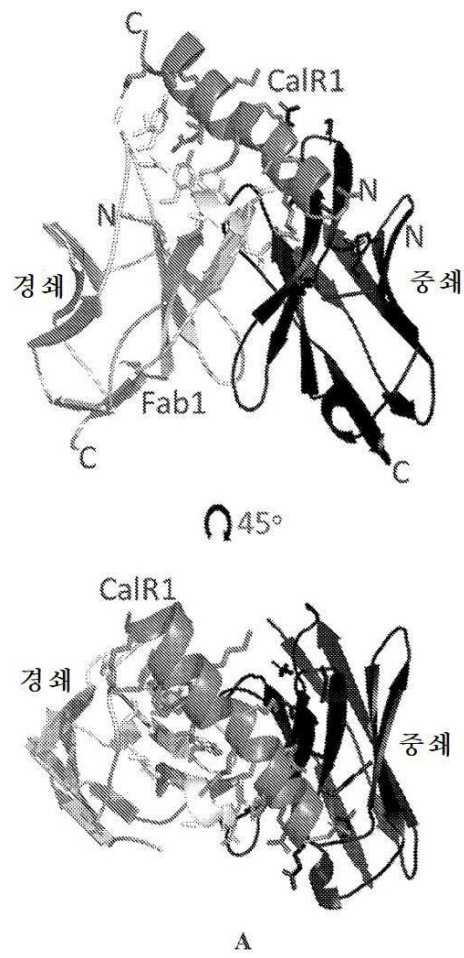
도면12b

CDR	아미노산	CDR 길이	서열 번호
L1	THR23, GLY24, THR25, SER26, SER27, ASP28, VAL29, GLY30, GLY31, TYR32, ASN33, TYR34, VAL35, SER36	14	30
L2	GLU52, VAL53, SER54, ASN55, ARG56, PRO57, SER58	7	55
L3	GLN91, VAL92, TRP93, ASP94, SER95, SER96, ASN97, ASP98, LEU99, LEU100, ILE101	11	71
H1	GLY26, TYR27, THR28, LEU29, THR30, GLU31, LEU32, SER33, MET34, GLN35	10	329
H2	GLY50, PHE51, ASP52, PRO53, ASP54, ASP55, GLY56, GLU57, THR58, MET59, TYR60, ALA61, GLU62, LYS63, PHE64, GLN65, GLY66	17	7
H3	SER99, PRO100, GLY101, TYR102, ASP103, PHE104, PHE105, ASP106, TYR107	9	18

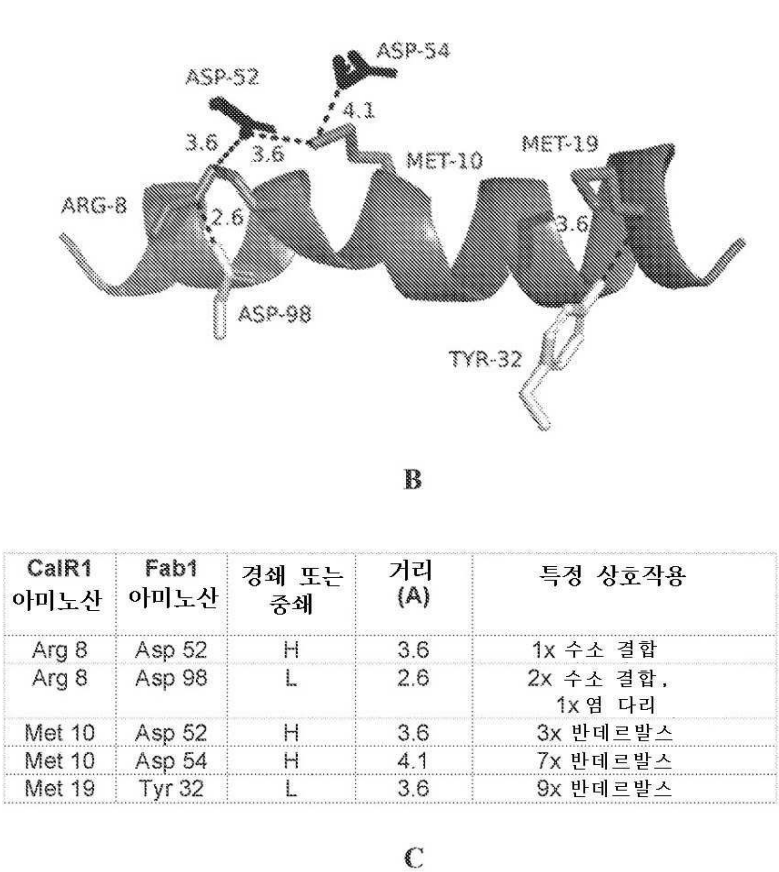
도면12c



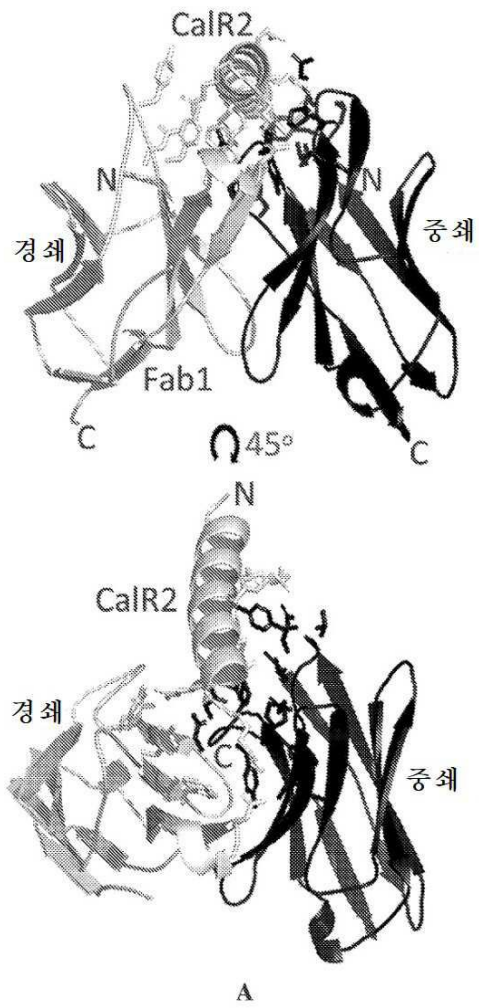
도면13a



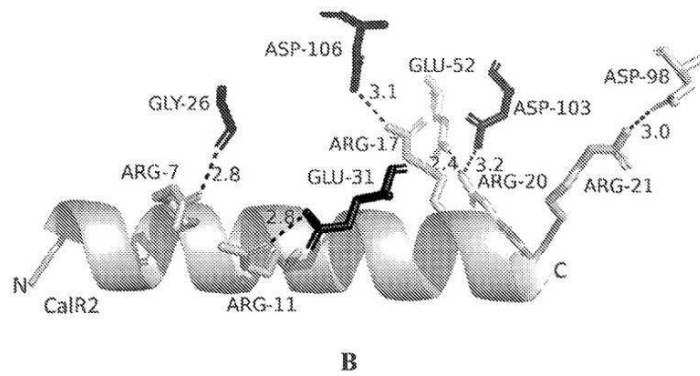
도면13bc



도면14a



도면14bc



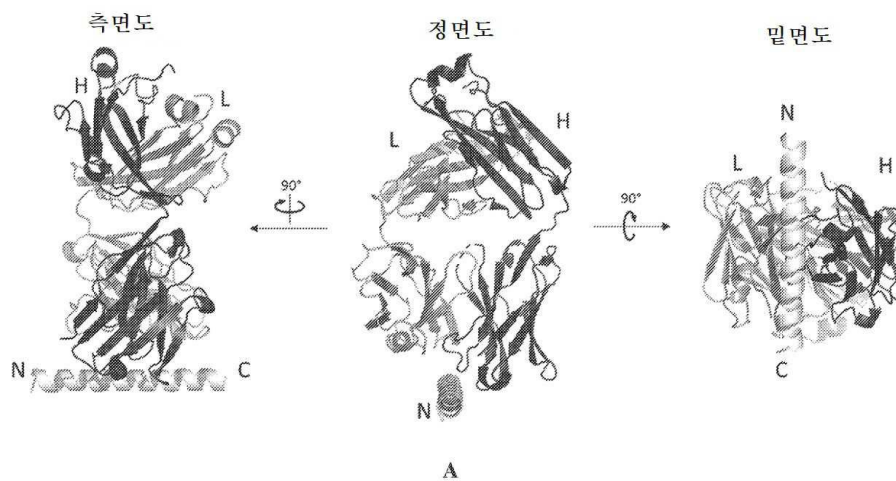
CalR2 아미노 산	Fab1 아미노 산	경쇄 또는 중쇄	거리 (Å)	특정 상호작용
Arg 7	Gly 26	H	2.8	1x 수소 결합
Arg 11	Glu 31	H	2.8	1x 수소 결합
Arg 17	Asp 106	H	3.1	1x 수소 결합, 1x 염 다리
Arg 20	Glu 52	L	2.4	1x 수소 결합, 1x 염 다리
Arg 20	Asp 103	H	3.2	1x 수소 결합, 1x 염 다리
Arg 21	Asp 98	L	3.0	1x 수소 결합, 1x 염 다리

C

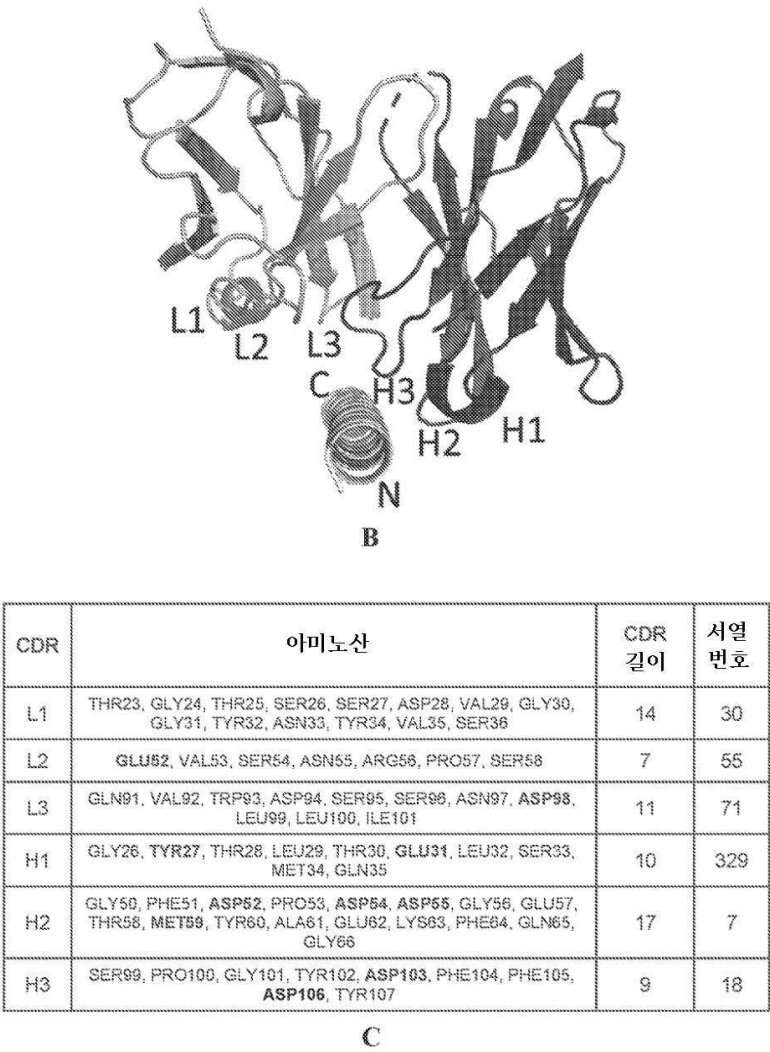
도면15



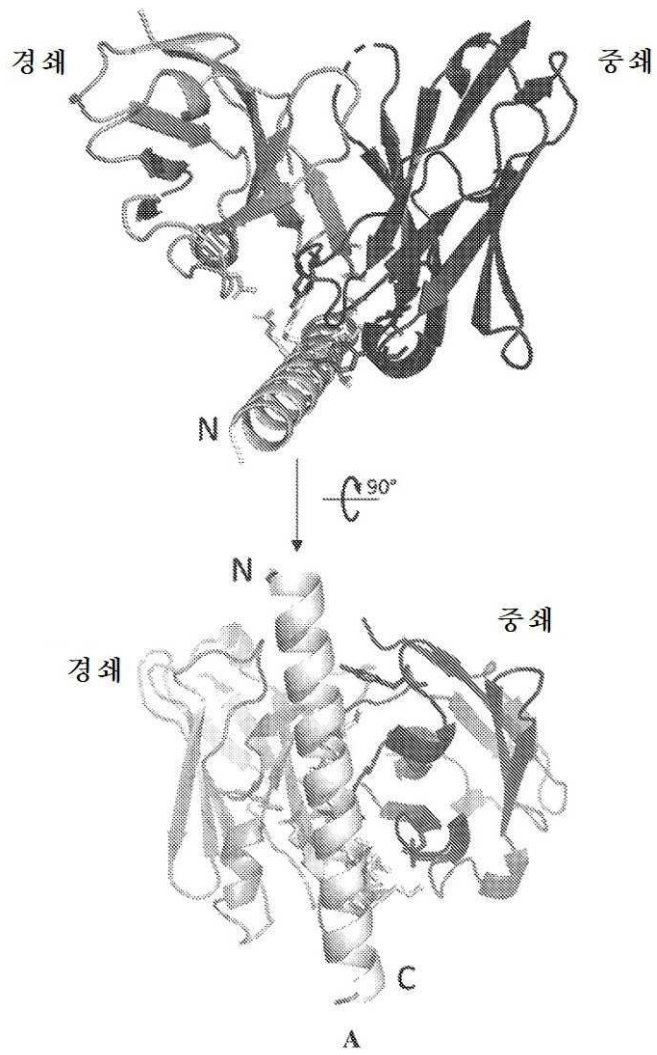
도면16a



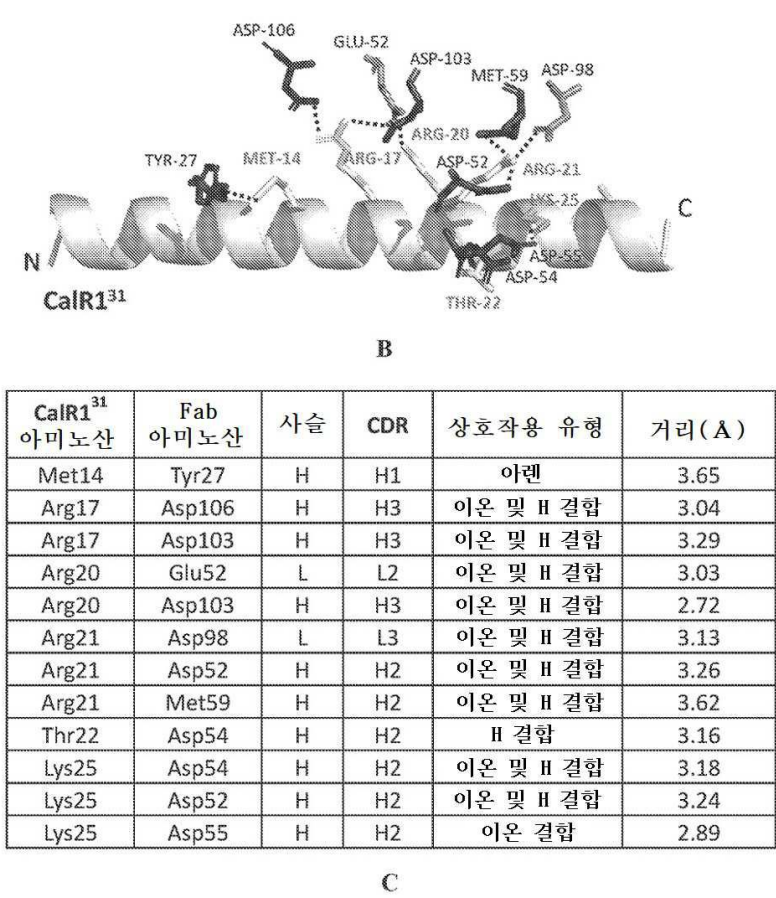
도면16bc



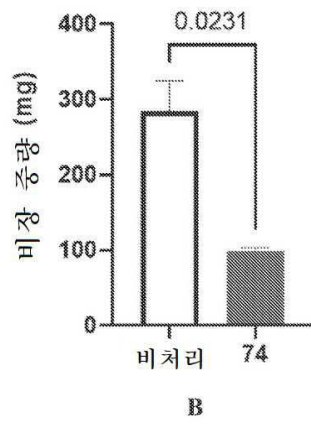
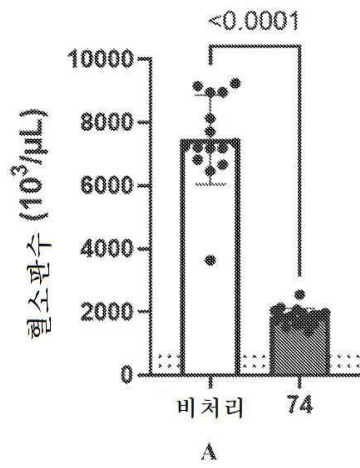
도면17a



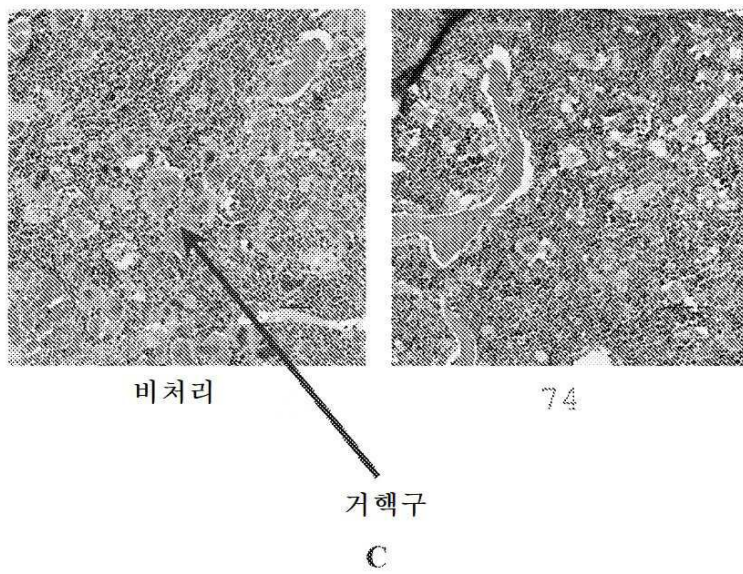
도면17bc



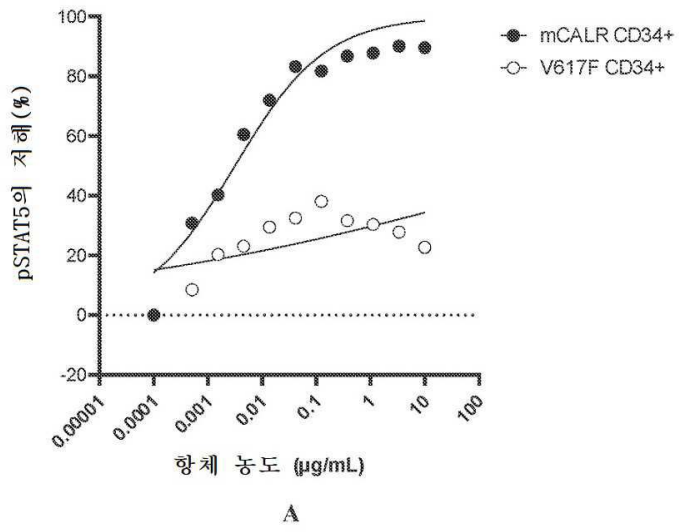
도면18ab



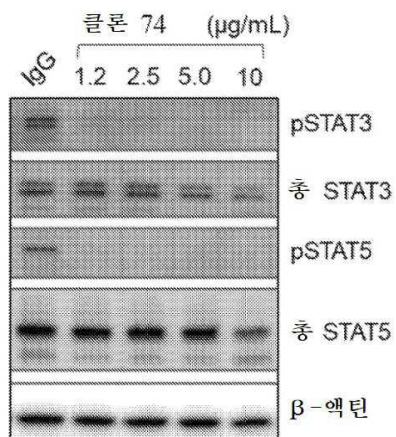
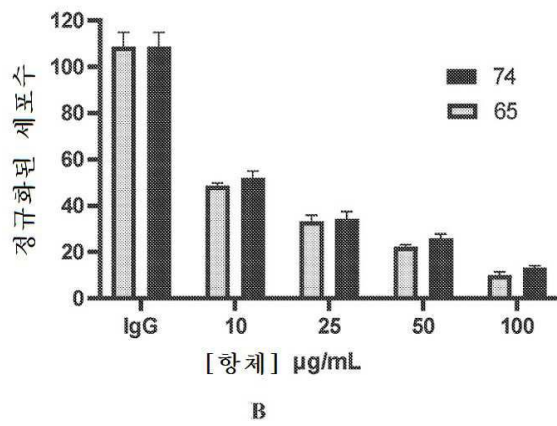
도면18c



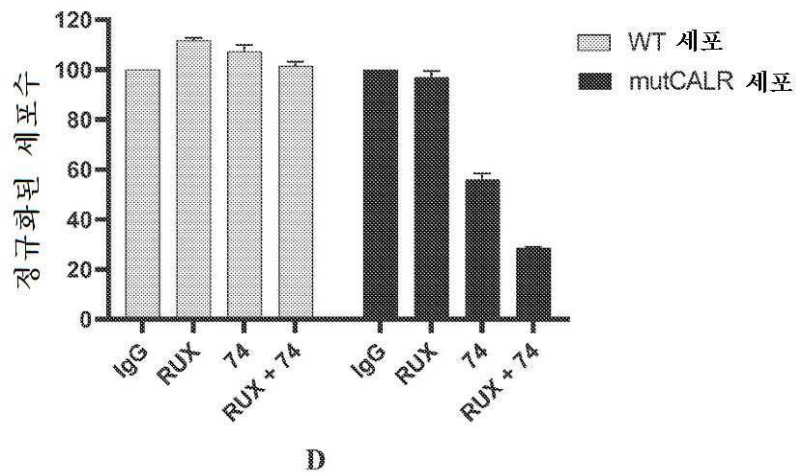
도면19a



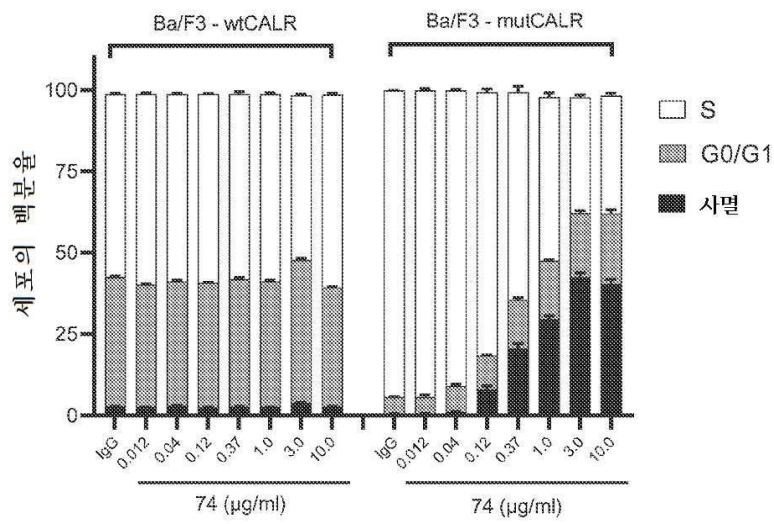
도면19bc



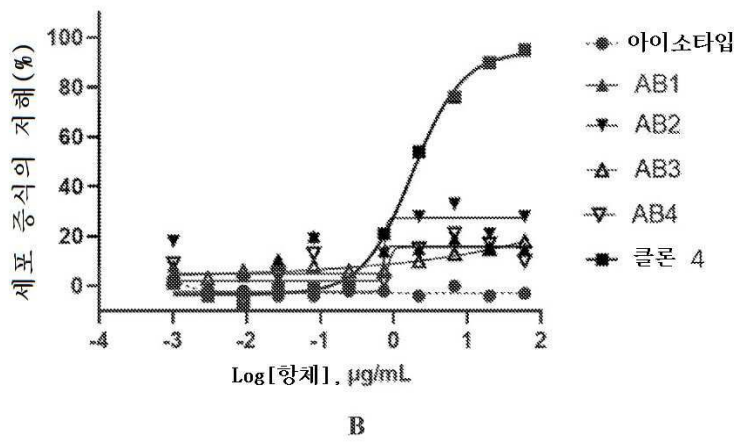
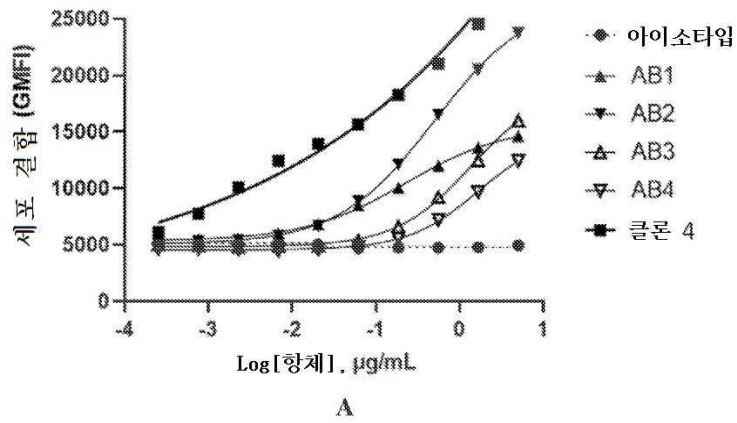
도면19d



도면20



도면21



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.